



RAPPORT  
ANNUEL  
2009

**OUVRIR DE NOUVELLES VOIES,  
TROUVER DES SOLUTIONS THÉRAPEUTIQUES INNOVANTES**

# Sommaire

## 01 Profil

- 02 Message du Président
- 04 Gouvernement d'entreprise
- 06 Principaux programmes de Recherche et Développement
- 08 Une présence mondiale

## 10 Stratégie

- 12 Trois objectifs au service d'une même ambition
- 15 Un groupe biopharmaceutique de dimension mondiale

## 18 Activités

- 20 Un engagement fort en Recherche et Développement
- 22 Le cycle du médicament
- 24 L'oncologie, un domaine d'excellence
- 28 L'endocrinologie, une expertise de premier plan
- 32 La neurologie, un secteur de pointe
- 36 L'hématologie, un horizon prometteur
- 40 Une présence en médecine générale

## 44 Entreprise responsable

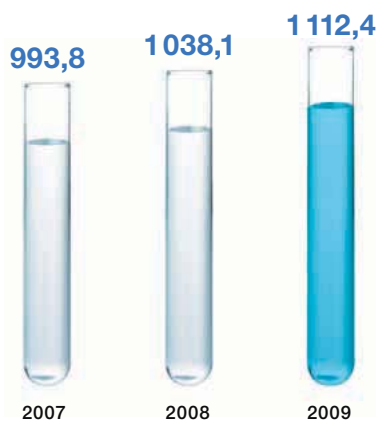
- 46 Nos collaborateurs
- 48 Éthique et actions citoyennes
- 50 Environnement, hygiène et sécurité
- 52 La Fondation Ipsen

## 54 Informations financières

- 56 Ipsen en Bourse
- 58 Compte de résultat consolidé
- 59 Bilan consolidé
- 60 Tableau des flux de trésorerie consolidés

# Chiffres clés 2009

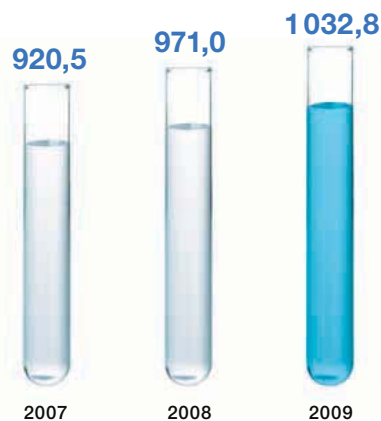
## Produit des activités ordinaires\* (en M€)



Le produit des activités ordinaires affiche une croissance de 7,2 % par rapport à 2008.

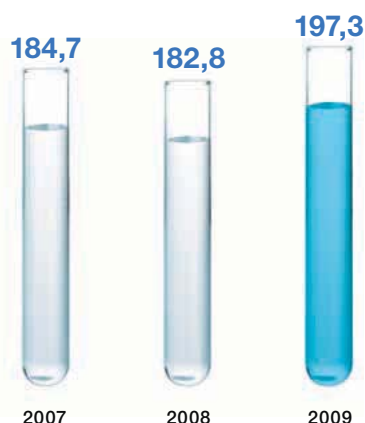
\* Le produit des activités ordinaires est composé du chiffre d'affaires et des redevances et paiements perçus à la suite de partenariats et de prestations diverses.

## Chiffre d'affaires (en M€)



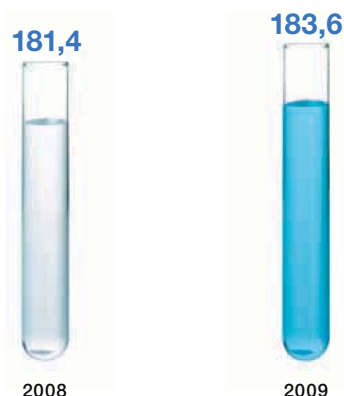
Hors effet de change, en 2009, le chiffre d'affaires consolidé a progressé de 6,8 %, et les ventes de médicaments du Groupe ont progressé de 7,6 % d'une année sur l'autre. En 2009, pour la première fois, les ventes de médicaments dépassent le milliard d'euros.

## Dépenses de Recherche et Développement (en M€)

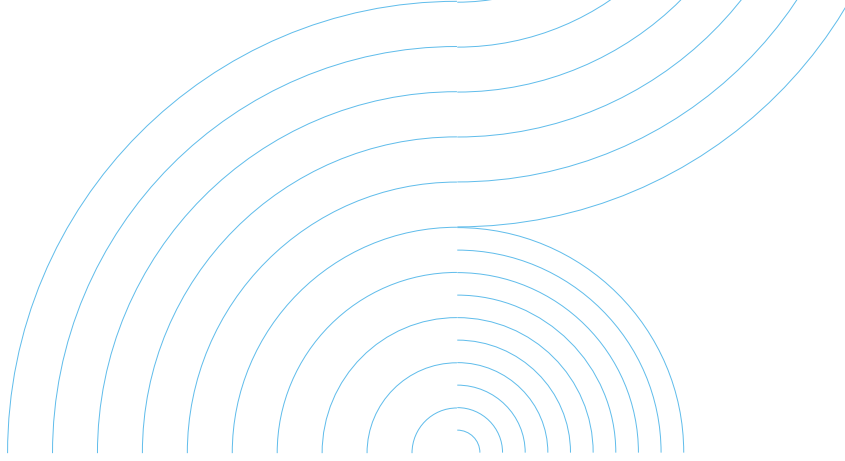


En 2009, les dépenses de Recherche et Développement, qui représentent près de 20 % du chiffre d'affaires, ont progressé de près de 8 %.

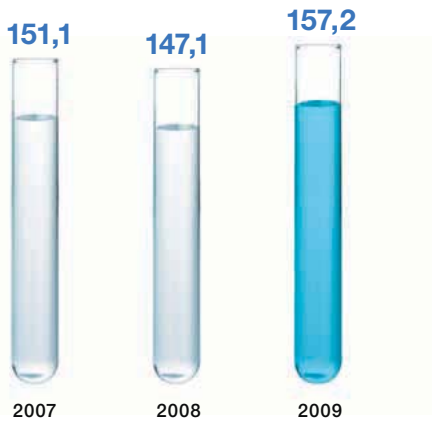
## Résultat opérationnel ajusté (en M€)



Hors effets découlant de l'affectation des écarts d'acquisition issus des transactions nord-américaines du Groupe, le résultat opérationnel ajusté 2009 atteint 17,8 % du chiffre d'affaires.

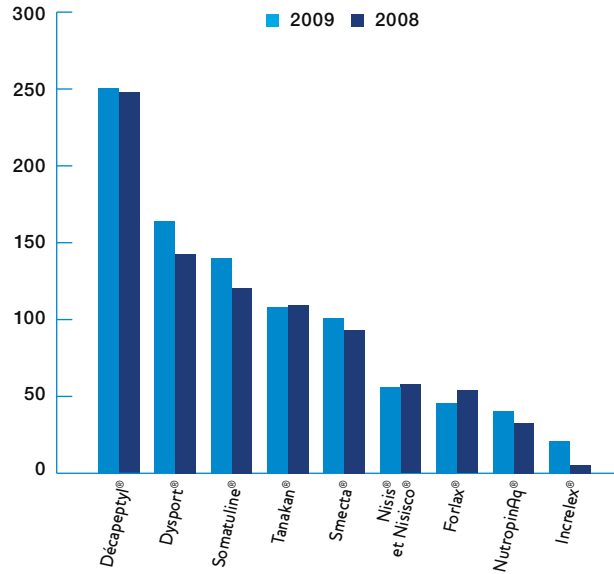


### Résultat consolidé (en M€)

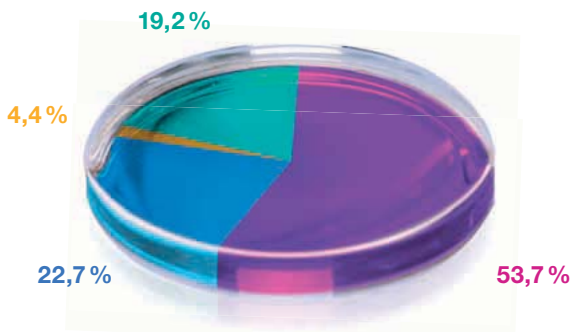


Le résultat consolidé 2009 (part attribuable aux actionnaires d'Ipsen SA) progresse de 6,9%. Le résultat dilué par action (part attribuable aux actionnaires d'Ipsen SA) s'élève à 1,86 euro, en hausse de 6,9% d'une année sur l'autre.

### Chiffre d'affaires des principaux produits du Groupe (en M€)



### Chiffre d'affaires 2009 par zone géographique



#### Principaux pays d'Europe de l'Ouest 53,7%

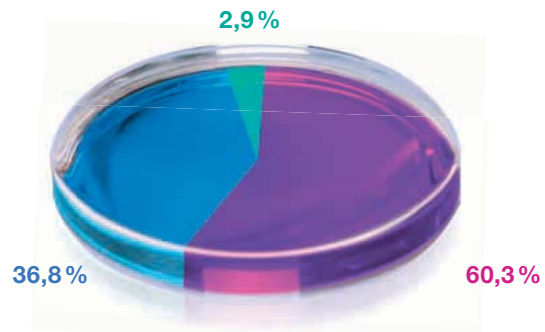
- France 31,3%
- Espagne 5,7%
- Italie 7,0%
- Allemagne 5,5%
- Royaume-Uni 4,2%

#### Autres pays d'Europe 22,7%

#### Amérique du Nord 4,4%

#### Reste du monde 19,2%

### Chiffre d'affaires 2009 par domaine thérapeutique



#### Médecine de spécialité 60,3%

- Oncologie 24,3%
- Endocrinologie 19,6%
- Neurologie 16,4%

#### Médecine générale 36,8%

- Gastro-entérologie 17,7%
- Troubles cognitifs 10,5%
- Cardio-vasculaire 7,1%
- Autres médicaments 1,5%

#### Activités liées aux médicaments 2,9%

L'information présentée au 31 décembre 2008 est retraitée à la suite de l'achèvement de la comptabilisation des regroupements d'entreprises liés à l'acquisition de Vernalis Inc., et à la prise de contrôle de Tercica Inc.

## Profil

# Innové pour mieux soigner

Ipsen est un groupe biopharmaceutique de dimension mondiale. Son développement repose sur un modèle original au service de l'innovation :

- une politique d'investissement dynamique dans la Recherche et le Développement, notamment en biotechnologies (peptides, protéines, stéroïdes et formulations à libération prolongée) ;
- une spécialisation dans quatre domaines thérapeutiques à forte valeur ajoutée – oncologie, endocrinologie, neurologie, hématologie – et une présence historique en médecine générale ;
- une politique active de partenariats avec des centres de recherche et des groupes pharmaceutiques internationaux.

Le groupe Ipsen inscrit son développement dans la durée, avec pour objectif de transformer sa connaissance des sciences de la vie en médicaments innovants, au service des médecins et des patients.

# Message du Président

Avec des résultats financiers solides, des avancées majeures dans son portefeuille de R&D et quatre nouveaux lancements, dont celui de Dysport® aux États-Unis, Ipsen a renforcé, en 2009, son positionnement en tant que groupe biopharmaceutique de dimension mondiale.

## DES RÉSULTATS SOLIDES

Dès 2008, la crise économique et financière s'est traduite par une perturbation du marché pharmaceutique, caractérisée par une dégradation de la solvabilité des organismes payeurs et des systèmes de remboursement des dépenses de santé. Dans ce contexte, la croissance soutenue des ventes de médicaments d'Ipsen, qui a atteint, hors effet de change, 7,6%, et 13,9% pour les produits de médecine de spécialité, illustre la pertinence du positionnement du Groupe et la reconnaissance de la qualité des solutions thérapeutiques qu'il propose au corps médical. La gestion financière rigoureuse mise en œuvre en 2009 a permis de dégager un résultat opérationnel ajusté de 184 millions d'euros, soit 17,8% du chiffre d'affaires, ainsi qu'un flux net de trésorerie lié à l'activité de 258 millions d'euros.

## DES AVANCÉES MAJEURES DU PORTEFEUILLE DE R&D

Avec un budget de R&D de près de 200 millions d'euros, soit près de 20% de son chiffre d'affaires, le groupe Ipsen a continué, en 2009, à bâtir son avenir dans les domaines de médecine de spécialité qu'il cible particulièrement : l'oncologie, l'endocrinologie, la neurologie et désormais l'hématologie, après la signature d'un partenariat stratégique avec "Inspiration Biopharmaceuticals" aux États-Unis en janvier 2010.

Plusieurs programmes particulièrement significatifs ont connu des avancées notables.

Ainsi, en oncologie, Ipsen développe le premier inhibiteur de la stéroïde sulfatase par voie orale, le BN 83495. En décembre 2009, des résultats de phase I très prometteurs ont été publiés sur l'efficacité de cet agent dans le traitement du cancer du sein exprimant des récepteurs hormonaux. Le développement de cette molécule inclut aussi le cancer de l'endomètre à un stade avancé (étude clinique de phase II) et le cancer de la prostate résistant à la castration (phase I en Amérique du Nord).

En endocrinologie, Ipsen a publié les résultats intérimaires encourageants d'une étude de phase II évaluant

la coadministration de l'hormone de croissance humaine recombinante et du facteur de croissance insulino mimétique humain recombinant de type 1 comme traitement potentiel de la petite taille chez les enfants. Ipsen a également présenté les résultats des études cliniques de phase I et de phase IIa de sa molécule BIM 23A760, un composé chimérique associant un analogue de la somatostatine et un agoniste dopaminergique développé dans l'acromégalie et les tumeurs neuroendocriniennes. Enfin, les études de phase III évaluant l'efficacité de Somatuline® Depot® dans les tumeurs neuroendocriniennes ont été initiées aux États-Unis.

En parallèle de ses efforts d'optimisation de sa présence en médecine générale, Ipsen a également construit un quatrième pilier de son positionnement spécialisé avec l'hématologie. L'accord signé avec "Inspiration Biopharmaceuticals" permet au Groupe de créer une franchise de premier plan dans ce domaine. Ayant acquis la licence exclusive d'OBI-1, le facteur VIII porcin recombinant développé par Ipsen, "Inspiration" bénéficie désormais, avec son propre facteur IX recombinant IB1001, de deux protéines recombinantes prêtes à entrer en phase III en 2010, et de deux composés à des stades plus précoces de développement pour le traitement des troubles de la coagulation. Aux termes de cet accord, Ipsen a acquis une participation initiale de 29% du capital d'"Inspiration" sur une base diluée, avec la possibilité de porter progressivement sa participation jusqu'à 47%.

Enfin, Roche présentera, en juin 2010, un bilan des études cliniques de phase III réalisées sur un analogue du GLP-1, taspoglutide, un antidiabétique très prometteur issu de la recherche d'Ipsen. La mise au point du taspoglutide, doté de spécificités structurelles lui conférant des propriétés intrinsèques de libération prolongée, illustre le savoir-faire d'Ipsen dans le développement de formulations innovantes appliquées à des peptides et protéines à visée thérapeutique.

## QUATRE LANCEMENTS DE MÉDICAMENTS

Avec les lancements de quatre médicaments par Ipsen et ses partenaires, la composition de l'offre thérapeutique du Groupe s'est renouvelée en 2009.

Ainsi, en avril 2009, la FDA a accordé à Dysport®, la toxine botulique de type A d'Ipsen, une autorisation de mise sur le marché américain, tant dans ses indications de neurologie que dans ses indications de médecine esthétique, où la commercialisation est assurée par



Jean-Luc Bélingard  
Président-Directeur général

“  
Nos atouts de fiabilité  
et de compétitivité nous permettent  
d'envisager un développement équilibré,  
reposant sur une stratégie originale  
de partenariats internationaux. ”

Medicis. Le médicament a été lancé aux États-Unis dans ces deux indications en 2009.

En Europe, sous le nom d'Azzalure®, cette même toxine a obtenu ses premières autorisations de mise sur le marché dans l'indication esthétique du traitement des rides intersourcillières. La société Galderma, partenaire d'Ipsen en Europe pour la commercialisation de ce produit dans ses indications esthétiques, a déjà lancé Azzalure® dans plusieurs pays.

En outre, Ipsen et son partenaire Debiopharm ont annoncé, en octobre dernier, l'achèvement de la procédure européenne décentralisée relative à Décapeptyl 6 mois pour le traitement du cancer localement avancé ou métastatique de la prostate. Les premiers lancements ont eu lieu en février 2010.

Enfin, en octobre 2009, Ipsen a accordé à Menarini les droits de développement et de commercialisation d'Adenuric® en Europe pour le traitement de l'hyperuricémie chronique chez les patients souffrant de goutte. Les premiers lancements en Europe ont eu lieu en mars 2010.

Avec les autres lancements récents (Somatuline® Depot® en Amérique du Nord en 2008, Increlex® en Europe en 2008), Ipsen bénéficie aujourd'hui d'un portefeuille global de médicaments en expansion dans ses domaines thérapeutiques ciblés.

## UN GROUPE BIOPHARMACEUTIQUE DE DIMENSION MONDIALE

Dans un contexte d'évolution extrêmement rapide des connaissances médico-scientifiques, Ipsen a pour objectif de renforcer sa capacité à découvrir, développer, enregistrer et commercialiser des traitements innovants apportant une réelle valeur ajoutée aux médecins et aux patients. L'amélioration continue de l'organisation de notre R&D, comme le renforcement permanent de nos plates-formes technologiques dans l'ingénierie des peptides, des protéines et des stéroïdes constituent un avantage compétitif réel, permettant à Ipsen de proposer un portefeuille cohérent de médicaments en médecine de spécialité. Le dynamisme de notre activité d'alliances et de partenariats illustre la reconnaissance internationale de notre expertise dans les technologies biologiques les plus avancées.

Ainsi, en 2009, la forte croissance de notre activité biopharmaceutique a permis d'étendre encore l'empreinte mondiale d'Ipsen. Je tiens à remercier ici l'ensemble des salariés du Groupe, sans lesquels cette performance n'aurait pas été possible, ainsi que le Conseil d'administration, dont la confiance et la vision stratégique sont des atouts majeurs pour notre développement à long terme.

# Gouvernement d'entreprise

## LE CONSEIL D'ADMINISTRATION

Le Conseil d'administration détermine les orientations de l'activité de la société et veille à leur mise en œuvre. Sous réserve des pouvoirs expressément attribués aux assemblées générales, il se saisit de toute question intéressant la bonne marche de la société et règle par ses délibérations les affaires qui la concernent. Le Conseil d'administration veille à la bonne information des actionnaires et du public. Il s'assure que la société dispose de procédures fiables d'identification, d'évaluation et de suivi de ses engagements et risques, ainsi que d'un contrôle interne approprié sur les plans opérationnel et financier. En 2009, il s'est réuni dix fois.

## LES COMITÉS DU CONSEIL D'ADMINISTRATION

Le Conseil d'administration a constitué en son sein quatre comités dont il a fixé la composition et les attributions. Dans son domaine de compétence, chaque comité émet des propositions, recommandations et avis, selon le cas.

Les attributions des comités ne peuvent avoir pour effet de déléguer les pouvoirs qui sont attribués par la loi ou les statuts au Conseil d'administration.

### COMITÉ STRATÉGIQUE

Le Comité stratégique a notamment pour missions :

- d'étudier les questions stratégiques ainsi que les projets significatifs d'investissement, de désinvestissement, de restructuration, d'alliance ou de partenariat ;
- de faire au Conseil tous rapports, d'émettre tous avis et de faire toutes recommandations sur les questions entrant dans ses missions.

Le Comité stratégique est composé du Président du Conseil, qui le préside, et de trois Administrateurs au minimum et six Administrateurs au maximum. Il se réunit au moins quatre fois par an. En 2009, il s'est réuni cinq fois.

**Président:** Jean-Luc Bélingard

**Membres:** Anne Beaufour, Henri Beaufour, Hervé Couffin et Antoine Flochel.

### COMPOSITION DU CONSEIL D'ADMINISTRATION

**Président:** Jean-Luc Bélingard

**Administrateurs:** Anne Beaufour, Henri Beaufour, Alain Béguin, Hervé Couffin, Antoine Flochel (Vice-Président), Gérard Hauser, Pierre Martinet, René Merkt, Yves Rambaud et Klaus-Peter Schwabe.

### COMITÉ D'AUDIT

Le Comité d'audit a notamment pour missions :

- de s'assurer de la pertinence et de la permanence des méthodes comptables adoptées pour l'établissement des comptes sociaux et des comptes consolidés, d'examiner et apprécier le périmètre de consolidation et d'examiner et vérifier la pertinence des règles comptables appliquées au Groupe ;
- d'examiner les comptes sociaux et consolidés, ainsi que les budgets et prévisions ;
- de contrôler la qualité et le respect des procédures, d'apprécier les informations reçues de la Direction, des comités internes à l'entreprise et des audits internes et externes ;
- d'assurer le suivi de l'efficacité des systèmes de contrôle interne et de gestion des risques ;
- de piloter la sélection et le renouvellement des Commissaires aux comptes, de s'assurer de leur indépendance.

Le Comité d'audit est composé de trois membres. Deux de ses membres, dont son Président, sont indépendants. Il se réunit au moins quatre fois par an. En 2009, il s'est réuni six fois.

**Président:** Yves Rambaud

**Membres:** Alain Béguin et Pierre Martinet.



## COMITÉ DES NOMINATIONS ET DE LA GOUVERNANCE

Le Comité des nominations et de la gouvernance a notamment pour missions :

- de faire au Conseil toutes propositions concernant le renouvellement, le remplacement ou la nomination de nouveaux Administrateurs ;
- de donner un avis sur le recrutement ou le remplacement du Directeur général et des éventuels Directeurs généraux délégués ;
- de préparer la session d'évaluation du fonctionnement du Conseil ;
- de donner un avis sur la liste des Administrateurs indépendants du Conseil d'administration.

Le Comité des nominations et de la gouvernance est composé de trois membres, autres que le Président du Conseil. Il se réunit au moins deux fois par an. En 2009, il s'est réuni quatre fois.

**Président:** Anne Beaufour

**Membres:** Alain Béguin et Hervé Couffin.

## COMITÉ DES RÉMUNÉRATIONS

Le Comité des rémunérations a notamment pour missions :

- de faire au Conseil toutes propositions concernant les rémunérations des mandataires sociaux, des membres de la Direction générale et des cadres dirigeants du Groupe ;
- de donner un avis sur le montant et la répartition des jetons de présence ;
- de faire au Conseil toutes recommandations sur la politique de rémunération du Groupe ainsi que les plans d'épargne salariale, les émissions réservées de valeurs mobilières donnant accès au capital, et l'octroi d'options de souscription ou d'achat d'actions ou d'actions gratuites ou toutes autres formules équivalentes.

Le Comité des rémunérations est composé de trois membres, dont deux sont indépendants. Il se réunit au moins deux fois par an. En 2009, il s'est réuni sept fois.

**Président:** Antoine Flochel

**Membres:** Gérard Hauser et Yves Rambaud.

## LE COMITÉ DE DIRECTION

Le Comité de Direction gère les affaires courantes de la société et assure une parfaite coordination des différentes actions scientifiques, juridiques, financières, commerciales et stratégiques du Groupe. Il veille, en outre, aux côtés du Président du Conseil d'administration, à la mise en œuvre des décisions du Conseil.

### COMPOSITION DU COMITÉ DE DIRECTION



De gauche à droite:

**Stéphane Thirolaix**

Vice-Président exécutif,  
*Corporate Development*

**Claude Bertrand**

Vice-Président exécutif,  
*Chief Scientific Officer*

**Jean-Luc Bélingard**

Président-Directeur général

**Éric Drapé**

Vice-Président exécutif,  
Production et  
approvisionnement

**Christophe Jean**

Vice-Président exécutif,  
Opérations

**Claire Giraut**

Vice-Président exécutif,  
Administration et finances

**Frédéric Babin**

Vice-Président exécutif,  
Ressources humaines

# Principaux programmes de Recherche et Développement

Les actions de Recherche et Développement du groupe Ipsen sont axées sur des programmes de découverte et de développement de nouvelles molécules et sur des programmes portant sur la gestion du cycle de vie des produits déjà commercialisés (nouvelles formulations, extensions d'indications, enregistrement de produits dans de nouvelles zones géographiques). En 2009, Ipsen y a consacré près de 200 millions d'euros, soit près de 20 % de son chiffre d'affaires consolidé.

## PRÉCLINIQUE

### Oncologie

#### ANGIOMATES (STX 140)

Agents anticancéreux : antitubuline / antiangiogénique

#### BIM 46187

Agents anticancéreux : inhibiteur de signalisation des protéines G

#### INHIBITEURS DE L'ENZYME 17

$\beta$ -HYDROXYSTÉROÏDE  
DÉSHYDROGÉNASE (1 et 3)  
Agents anticancéreux : tumeurs hormono-dépendantes

#### PEPTIDES CYTOTOXIQUES CONJUGUÉS

Agents anticancéreux : tumeurs neuroendocriniennes

### Endocrinologie

#### INHIBITEURS DE L'ENZYME 11

$\beta$ -HYDROXYSTÉROÏDE  
DÉSHYDROGÉNASE  
Traitement du syndrome métabolique

#### ANALOGUES DE L'HORMONE DE CROISSANCE (GH)

Agonistes et antagonistes de l'hormone de croissance

#### GIP

Traitement des désordres métaboliques et du diabète

## PHASE I

### Oncologie

#### ELOMOTÉCAN (BN 80927)

Cancers métastatiques avancés

#### BN 83495

- Cancer du sein post-ménopause exprimant des récepteurs œstrogéniques (phase I/II)  
- Cancer avancé de la prostate

\* Au 31 mars 2010.

# pement\*

## PHASE II

### Endocrinologie

COADMINISTRATION HORMONE  
DE CROISSANCE HUMAINE  
RECOMBINANTE + IGF-1

Petite taille  
(phase II, recrutement terminé)

#### BIM23A760

Traitement des tumeurs hypophysaires  
et neuroendocriniennes symptomatiques

### Oncologie

#### BN 83495

Cancer avancé de l'endomètre

#### DIFLOMOTÉCAN (BN 80915)

Cancers métastatiques avancés

### Hématologie

OBI-1 (licencié à Inspiration  
Biopharmaceuticals)

Hémostase  
(phase II terminée)

## PHASE III

### Endocrinologie

#### TASOGLUTIDE (BIM 51077)

Diabète de type 2  
(partenariat avec Roche)

#### SOMATULINE® AUTOGEL®

- Tumeurs neuroendocriniennes asymptomatiques
- Tumeurs neuroendocriniennes symptomatiques (États-Unis)

### Oncologie

#### TORÉMIFÈNE

- Traitement des effets secondaires liés à l'hormonothérapie antiandrogénique (la 2<sup>e</sup> phase III sera initiée en 2010)
- Prévention du cancer de la prostate chez les hommes ayant une néoplasie intraépithéliale de haut grade

#### DÉCAPEPTYL®

Thérapie hormonale combinée pour le cancer du sein préménopausé

### Neurologie

#### DYSPORT®

Spasticité des muscles des membres supérieurs et inférieurs chez l'enfant et l'adulte (États-Unis)  
(phase III requise par la FDA lors de l'approbation de Dysport®)

### Autres programmes

#### TANAKAN®

Altérations cognitives liées au vieillissement (étude GuidAge)

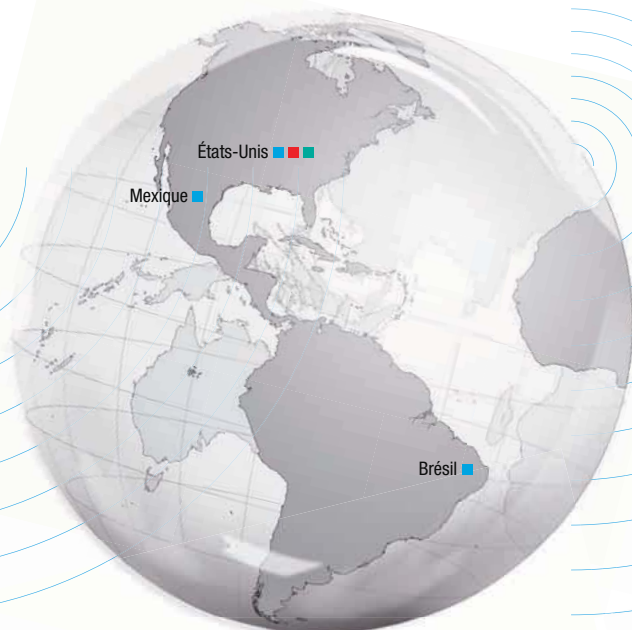
# Une présence mondiale

Ipsen a fait évoluer son organisation et son mode de fonctionnement, afin de s'adapter à un marché de la santé en transformation, et s'ouvrir largement hors de France. Le Groupe commercialise actuellement plus de 20 médicaments dans une centaine de pays, et dispose d'une présence commerciale directe dans près de 40.



## UNE PRÉSENCE RENFORCÉE HORS DE FRANCE

- Pour la première fois, en 2009, les ventes de médicaments dépassent le milliard d'euros, dont plus des deux tiers sont réalisés hors de France, renforçant ainsi la dimension internationale d'Ipsen.
- Ipsen a obtenu plusieurs approbations réglementaires importantes en 2009, dont Azzalure® en Europe, Dysport® aux États-Unis dans deux indications, et Décapeptyl® 6 mois en Europe.
- En octobre 2009, Dysport® a été lancé aux États-Unis pour le traitement de la dystonie cervicale. C'est le quatrième médicament à être commercialisé directement par Ipsen aux États-Unis, après Apokyn® (prise en charge de la maladie de Parkinson), Increlex® (traitement des retards de croissance de l'enfant), et Somatuline® Depot® (traitement de l'acromégalie). En 2009, sur une base comparable, les ventes réalisées en Amérique du Nord ont connu une croissance de plus de 60% par rapport à l'année précédente.
- Le Groupe poursuit sa stratégie d'expansion dans les territoires en forte croissance, notamment en Russie, en Chine et en Amérique latine. Deux produits phare ont été lancés en Russie en 2009 : Somatuline® Autogel® et Décapeptyl® 3 mois. Plusieurs produits de médecine générale ont affiché de belles performances commerciales, notamment Smecta® et Tanakan® en Russie.
- Une présence forte en Asie : les ventes dans ce continent ont augmenté de près de 20% en 2009 et certains produits ont gagné d'importantes parts de marché en Chine, notamment Décapeptyl®, Smecta® et Tanakan®.
- Depuis décembre 2009, Ipsen a également un pied en Amérique du Sud avec sa filiale brésilienne. L'objectif est de lancer rapidement au Brésil des produits du portefeuille d'Ipsen, en particulier en neurologie et en endocrinologie. Par ailleurs, Ipsen a déjà développé un certain nombre d'essais cliniques en partenariat avec d'importants centres de recherche brésiliens.







## Stratégie

# Conjuguer performance et **innovation**

En associant une démarche active de développement de ses quatre domaines de médecine de spécialité (oncologie, endocrinologie, neurologie et hématologie) et une démarche d'optimisation de son portefeuille de produits de médecine générale, Ipsen a choisi d'ancrer solidement les bases d'une stratégie de croissance durable. Grâce à une politique soutenue d'alliances et de partenariats à travers le monde et à un engagement fort en Recherche et Développement, Ipsen se donne les moyens d'une croissance globale et équilibrée.

# Trois objectifs au service

La stratégie de développement du groupe Ipsen repose sur les produits de ses domaines thérapeutiques ciblés qui sont les moteurs de sa croissance. Cette stratégie s'accompagne d'une politique active de partenariats internationaux, en matière de Recherche et Développement comme en matière de commercialisation.

## RENFORCER

Une stratégie de croissance dans ses domaines thérapeutiques ciblés (oncologie, endocrinologie, neurologie et hématologie) où le Groupe entend devenir un acteur majeur en proposant des traitements innovants répondant à des besoins médicaux non satisfaits.

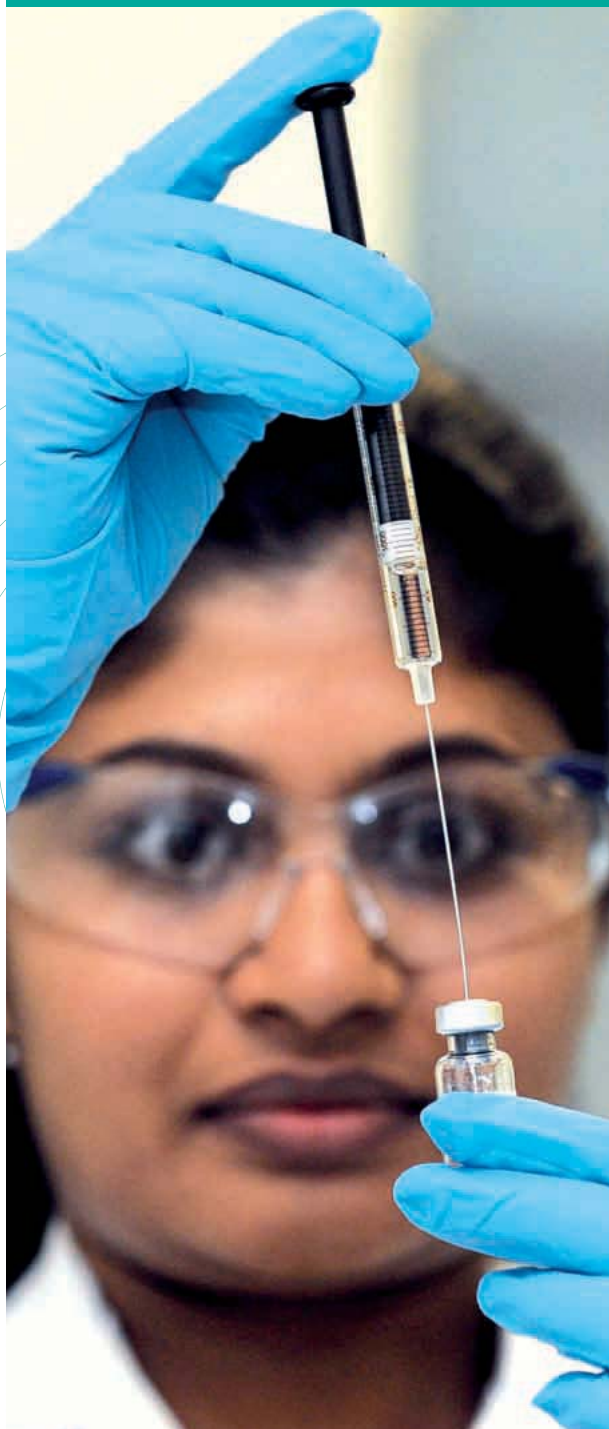




# d'une même ambition

## DÉVELOPPER

Une stratégie d'expansion géographique sur les marchés porteurs, avec un programme actif d'enregistrement de ses produits phare dans ses domaines thérapeutiques ciblés, notamment aux États-Unis où Somatuline® et Dysport® ont été approuvés par la Food and Drug Administration (FDA).



## OPTIMISER

Une stratégie d'optimisation de ses produits de médecine générale (gastro-entérologie, cardiologie et troubles cognitifs) mise en œuvre en procédant, autant que de besoin, à des investissements sélectifs de gestion du cycle de vie de ses produits ou à des partenariats.





Depuis plusieurs années, le Groupe a mis en place une stratégie de croissance rentable ciblée sur des domaines thérapeutiques spécialisés, pour lesquels les attentes restent largement insatisfaites et qui offrent des opportunités de développement.

Dans ce contexte, le Groupe s'appuie sur son expertise technologique et commerciale, ainsi que sur sa solidité financière pour mettre en œuvre sa stratégie.

Une **stratégie de croissance** dans ses domaines thérapeutiques ciblés (oncologie, endocrinologie, neurologie et hématologie) où le Groupe entend devenir un acteur majeur en proposant des traitements innovants répondant à des besoins médicaux non satisfaits.

Une **stratégie d'expansion géographique** sur les marchés les plus prometteurs, notamment aux États-Unis. Dans ce cadre, Somatuline® et Dysport® ont obtenu une autorisation de mise sur le marché par la Food and Drug Administration (FDA), respectivement en 2007 et 2009.

Une **stratégie d'optimisation** de ses produits de médecine générale (gastro-entérologie, cardiologie et troubles cognitifs) mise en œuvre en procédant, autant que de besoin, à des investissements sélectifs de gestion du cycle de vie de ses produits ou à des partenariats.

Ces axes stratégiques reposent sur deux éléments.

Une **politique de partenariats** dans l'ensemble de ses domaines thérapeutiques permettant au Groupe :

- d'obtenir des ressources pour des programmes dont il ne souhaite pas financer seul le développement, ou qui permettent d'élargir ses compétences grâce à des partenaires disposant de capacités ou de technologies complémentaires ;
- de rentabiliser son réseau de distribution en obtenant le droit de commercialiser des produits appartenant à des tiers dans des pays, notamment la France, où le Groupe dispose déjà d'une présence commerciale ;
- de valoriser, par octroi de licences, des produits issus de sa recherche qui n'entrent pas dans le cœur de son activité.

En 2009 et 2010, le groupe Ipsen a conclu des accords significatifs avec des partenaires de premier plan. Parmi ces partenariats, figurent notamment :

- un accord avec Spirogen portant sur un ligand du sillon mineur de l'ADN. Il est prévu que le SJG-136 soit étudié dans le cadre d'études cliniques multicentriques de phase II sponsorisées par le National Cancer Institute chez des patients atteints de cancer de l'ovaire et d'hémopathies malignes ;
- un partenariat avec Menarini, en Europe, aux termes duquel Ipsen accorde à Menarini les droits de licence exclusifs pour Adenuric®, son traitement de l'hyperuricémie chronique chez les patients souffrant de goutte ;
- un accord avec Inspiration Biopharmaceuticals Inc. pour la création d'une franchise dans le domaine de l'hémophilie ;
- un accord de licence avec Rhythm Pharmaceuticals pour la recherche, le développement et la commercialisation de peptides thérapeutiques, dont Ipsen détient la propriété intellectuelle, ciblant l'obésité, les maladies métaboliques et les troubles gastro-intestinaux ;
- l'extension du partenariat avec GTX pour le développement et la commercialisation de torémifène pour la prévention du cancer de la prostate chez les patients présentant un risque élevé de lésions précancéreuses ;
- un partenariat de recherche exclusif avec Dicerna Pharmaceuticals Inc. visant à associer les expertises d'Ipsen et de Dicerna en matière de recherche sur les molécules de siARN substrats de Dicer (DsiARN) et l'ingénierie des peptides.

Une **politique de veille et de réactivité** dans d'autres domaines thérapeutiques où le Groupe développe et commercialise des produits, en fonction de ses compétences (en matière de Recherche et Développement comme en matière de commercialisation) et des opportunités qui s'offrent à lui.

# Un groupe biopharmaceutique de dimension mondiale

Parce que le Groupe a su faire des choix stratégiques fondamentaux, qui placent l'innovation au cœur de son développement, Ipsen connaît aujourd'hui une croissance solide.

L'ambition d'Ipsen est d'être un acteur mondial de référence dans ses domaines thérapeutiques ciblés : endocrinologie, oncologie, neurologie et hématologie. Le développement du Groupe repose sur un modèle original tourné vers l'innovation. Ce modèle – adapté aux besoins de la santé et à l'évolution du secteur dans lequel le Groupe opère – est basé sur **trois choix fondamentaux**.

Une **forte spécialisation dans un petit nombre de domaines thérapeutiques à haute valeur ajoutée**, où les besoins sont insuffisamment satisfaits et dans lesquels Ipsen peut faire la différence : oncologie, endocrinologie, neurologie et hématologie. Ces quatre domaines thérapeutiques ont été sélectionnés à la fois parce qu'ils correspondent aux savoir-faire et expertises du Groupe, et qu'Ipsen présente un avantage compétitif. Cette stratégie de spécialisation est mise en œuvre avec continuité et rigueur.

L'engagement dans une **politique de fort investissement dans l'innovation thérapeutique, notamment dans les biotechnologies**. Chaque année, Ipsen investit environ 20 % de son chiffre d'affaires en Recherche et Développement dans ses domaines thérapeutiques ciblés, en déployant des plates-formes technologiques recouvrant l'ingénierie des peptides, des protéines et des stéroïdes.

Les plates-formes technologiques du Groupe lui permettent d'explorer et de développer de nouvelles approches dans le traitement des tumeurs hormono-dépendantes telles que (i) des inhibiteurs d'enzymes clés dans la biosynthèse des stéroïdes, (ii) des agonistes et des antagonistes de récepteurs hormonaux tels que notamment les prolactines, les somatostatines, les dopamines, etc., (iii) des enzymes régulatrices des cycles cellulaires (phosphatases notamment), et (iv) des facteurs impliqués dans la transduction du signal intracellulaire et de l'angiogénèse. Ces programmes de recherche sont menés en interne avec l'appui de collaborations internationales universitaires ou industrielles.





Grâce à une articulation de la structure de Recherche et Développement autour de deux entités distinctes, « Recherche » et « *Corporate Development* », Ipsen se donne les moyens de renforcer la créativité et la productivité de sa recherche interne, ainsi que d'accélérer la mutation de ses molécules en médicaments enregistrés et commercialisés, en réunissant au sein d'une même entité fonctionnelle les constituants habituels du Développement (développement préclinique et clinique, développement pharmaceutique, et affaires réglementaires) avec l'activité de *business development* (partenariats, acquisitions) et le département juridique du Groupe.

Aujourd'hui, le pipeline de la recherche du Groupe est à la fois prometteur, diversifié et équilibré, avec des produits bien répartis entre les différentes phases cliniques.

Une **approche collaborative pour élargir et valoriser son portefeuille de produits**, en développant une stratégie d'accords avec les meilleurs centres de recherche, les sociétés de biotechnologie les plus innovantes et les plus grands laboratoires mondiaux.

Le groupe Ipsen commercialise ses médicaments, soit directement *via* son propre réseau, soit par l'intermédiaire de partenaires à qui il a confié la responsabilité de la vente de ses produits. Le Groupe bénéficie également de la confiance de tiers qui lui confient l'exploitation commerciale de leurs produits. Dans certains cas, le Groupe a conclu des accords avec d'autres entreprises pour la fabrication de médicaments ou de matières premières.

En Recherche et Développement, le groupe Ipsen complète la mise en œuvre de son programme interne au moyen de collaborations avec des équipes universitaires et des sociétés pharmaceutiques ou de biotechnologie. Les centres de Recherche et Développement d'Ipsen lui permettent d'être en relation avec les meilleures équipes universitaires, et de bénéficier d'un personnel de grande qualité.

Ces collaborations permettent au Groupe d'accéder à des technologies de pointe dans des domaines complexes de compétences, et de financer le développement de ses produits tout en complétant sa gamme de produits existants.

Le Groupe recherche des collaborations de haute qualité, complémentaires et durables, pour la commercialisation de ses produits et en matière de Recherche et Développement.

Illustration de cette politique, Ipsen et Dicerna Pharmaceuticals ont conclu, en mars 2010, un accord de partenariat de recherche exclusif, afin d'associer leurs expertises en matière de recherche sur les molécules de siARN substrats de Dicer (DsiARN) et l'ingénierie des peptides. Grâce à cet accord, Ipsen et Dicerna Pharmaceuticals vont développer de nouveaux conjugués à partir des molécules DsiARN de Dicerna et des vecteurs peptidiques d'Ipsen, dans les domaines de l'oncologie et de l'endocrinologie. L'ARNi est un mécanisme cellulaire clé qui régule l'expression génique dans les processus normaux ou pathologiques. En ciblant la séquence des gènes plutôt que la structure protéique, les thérapies basées sur l'ARNi ont le potentiel d'inactiver les gènes responsables de maladies par le biais de petites molécules d'ARN de synthèse, ce qui pourrait permettre le développement de nouveaux traitements pour de nombreuses maladies aiguës ou chroniques. L'inactivation du gène cible ainsi obtenue réduit l'expression génique de façon hautement sélective et spécifique.

Ipsen est reconnu mondialement comme un partenaire clé par les leaders de l'industrie (Roche, Novartis, Teijin, Celera, bioMérieux, etc.) et les institutions académiques (Salk Institute et MIT aux États-Unis, Inserm et CEA en France, Erine Institute aux Pays-Bas, etc.).

## SALK INSTITUTE

Depuis 2008, Ipsen collabore avec le Salk Institute for Biological Studies, un institut de recherche américain à but non lucratif, dédié aux découvertes fondamentales dans les sciences de la vie, au progrès de la santé humaine et à la formation des prochaines générations de chercheurs. Ipsen a été la première entreprise à signer un accord de recherche avec le Salk Institute.

Le Salk Institute figure parmi les tout premiers centres de recherche biologique au monde ; plus de 2 000 chercheurs, dont cinq chercheurs couronnés par un prix Nobel, y ont été formés.

Cet accord crée, au sein du Salk Institute, le « Programme des sciences de la vie d'Ipsen », grâce auquel le Groupe accède à des technologies et à des connaissances significatives dans le domaine des maladies inflammatoires, prolifératives et dégénératives.

Le soutien apporté au Salk Institute est composé de trois volets distincts :

- une subvention affectée à des programmes exploratoires, définis conjointement, qui tirent parti des savoir-faire du Salk Institute en biologie moléculaire et de ceux d'Ipsen en chimie médicale. Ces travaux de recherche couvrent, par exemple, les modèles transgéniques et le rôle des récepteurs nucléaires dans les maladies métaboliques ;
- une subvention qui permet à Ipsen d'échanger avec les responsables scientifiques de l'institut sur les avancées scientifiques de celui-ci et leurs applications thérapeutiques potentielles. Ces programmes englobent un éventail de projets de recherche tels que les désordres métaboliques, les maladies neurodégénératives, la médecine régénérative, les maladies inflammatoires, les maladies auto-immunes et le cancer ;
- une subvention aux termes de laquelle, d'une part, Ipsen finance les travaux de recherche de jeunes chercheurs et, d'autre part, Ipsen et la Fondation de coopération scientifique de la maladie d'Alzheimer financent la bourse post-doctorale d'un chercheur français au Salk Institute pendant deux ans.

Ce partenariat avec le Salk Institute permet à Ipsen de renforcer encore sa collaboration avec le monde scientifique et académique, pour rester à la pointe des avancées majeures dans la compréhension des mécanismes fondamentaux des maladies métaboliques, neurodégénératives et prolifératives et parfaire son excellence scientifique.



Salk Institute,  
La Jolla (États-Unis).





Activités

## **Ouvrir** **de nouvelles voies,** trouver des solutions thérapeutiques innovantes

La Recherche et Développement d'Ipsen est consacrée à la découverte et au développement de molécules innovantes et à la gestion du cycle de vie de produits déjà commercialisés. Ipsen occupe des positions de premier plan dans ses domaines thérapeutiques ciblés.





# Un engagement fort en Recherche et Développement

Près de 900 collaborateurs du groupe Ipsen contribuent à la découverte et au développement de médicaments innovants au service des patients. En 2009, les dépenses de Recherche et Développement du Groupe ont atteint environ 200 millions d'euros, soit près de 20% du chiffre d'affaires consolidé.

L'essentiel des activités de Recherche et Développement du Groupe concerne ses domaines thérapeutiques ciblés, et est, en particulier, tourné vers :

- **la découverte et le développement de nouveaux produits**, notamment dans les domaines de l'oncologie et de l'endocrinologie;
- **des programmes de gestion de cycle de vie des produits déjà commercialisés** qui comprennent aussi bien le développement de nouvelles formulations, seules ou en association avec d'autres molécules, que l'extension de leurs indications ou leur enregistrement dans de nouvelles zones géographiques.

Les programmes de Recherche et Développement du Groupe reposent sur trois plates-formes technologiques intégrées :

- **l'ingénierie des peptides** est centrée sur la modification, par synthèse, des dérivés d'hormones neuropeptidiques d'origine naturelle. Elle est couplée avec l'innovation

galénique et le développement, qui a pour objet la conception et le développement de formulations innovantes pour de nouvelles entités chimiques ou pour des produits commercialisés. Ces technologies convergentes permettent d'optimiser l'efficacité des principes actifs, tout en améliorant la qualité de vie des patients et en facilitant l'utilisation de ces produits par les personnels soignants ;

environ

**200** M€

dépensés par le Groupe en R&D en 2009, soit près de 20% du chiffre d'affaires

- **l'ingénierie des protéines** a pour objet d'améliorer les propriétés thérapeutiques des protéines d'origine naturelle, par la modification sélective de leurs séquences. Ces recherches sont menées en collaboration avec des centres de recherche universitaires;
- **l'ingénierie des stéroïdes** a pour objectif de découvrir des inhibiteurs d'enzymes impliquées dans la biosynthèse des hormones stéroïdiennes. Ces recherches sont conduites en collaboration avec des centres de recherche universitaires.

# Le cycle du médicament

à 10 ans PRÉPARATION DU LANCEMENT DU MÉDICAMENT

à 3 ans

## 1 RECHERCHE

Les axes de recherche des entreprises du médicament sont décidés en fonction :

- des avancées de la recherche fondamentale menée dans les laboratoires d'universités, dans les hôpitaux, dans les entreprises ;
- de l'étude des besoins médicaux exprimés ;
- d'une stratégie d'entreprise ;
- des besoins du patient.

Chez Ipsen, la division Recherche se consacre entièrement à la découverte de nouvelles entités chimiques, en déployant une plate-forme d'expertise éprouvée dans l'ingénierie des peptides, des protéines et des stéroïdes, ainsi que dans la galénique de pointe.

## 2 ESSAIS PRÉCLINIQUES

Ils associent plusieurs approches afin de sélectionner les molécules qui pourront être testées sur l'homme :

- création de molécules ;
- constitution d'une base de données ;
- faisabilité technique ;
- tests moléculaires et cellulaires ;
- pharmacologie.

## 3 ESSAIS CLINIQUES

Les essais cliniques sont strictement encadrés par la loi.

Trois phases :

- évaluation de la tolérance au médicament sur un petit nombre de volontaires le plus souvent sains (non malades) ;
- évaluation de l'efficacité du médicament sur un petit nombre de malades (de 100 à 400) ;
- évaluation du rapport efficacité / tolérance sur plusieurs centaines ou milliers de malades.

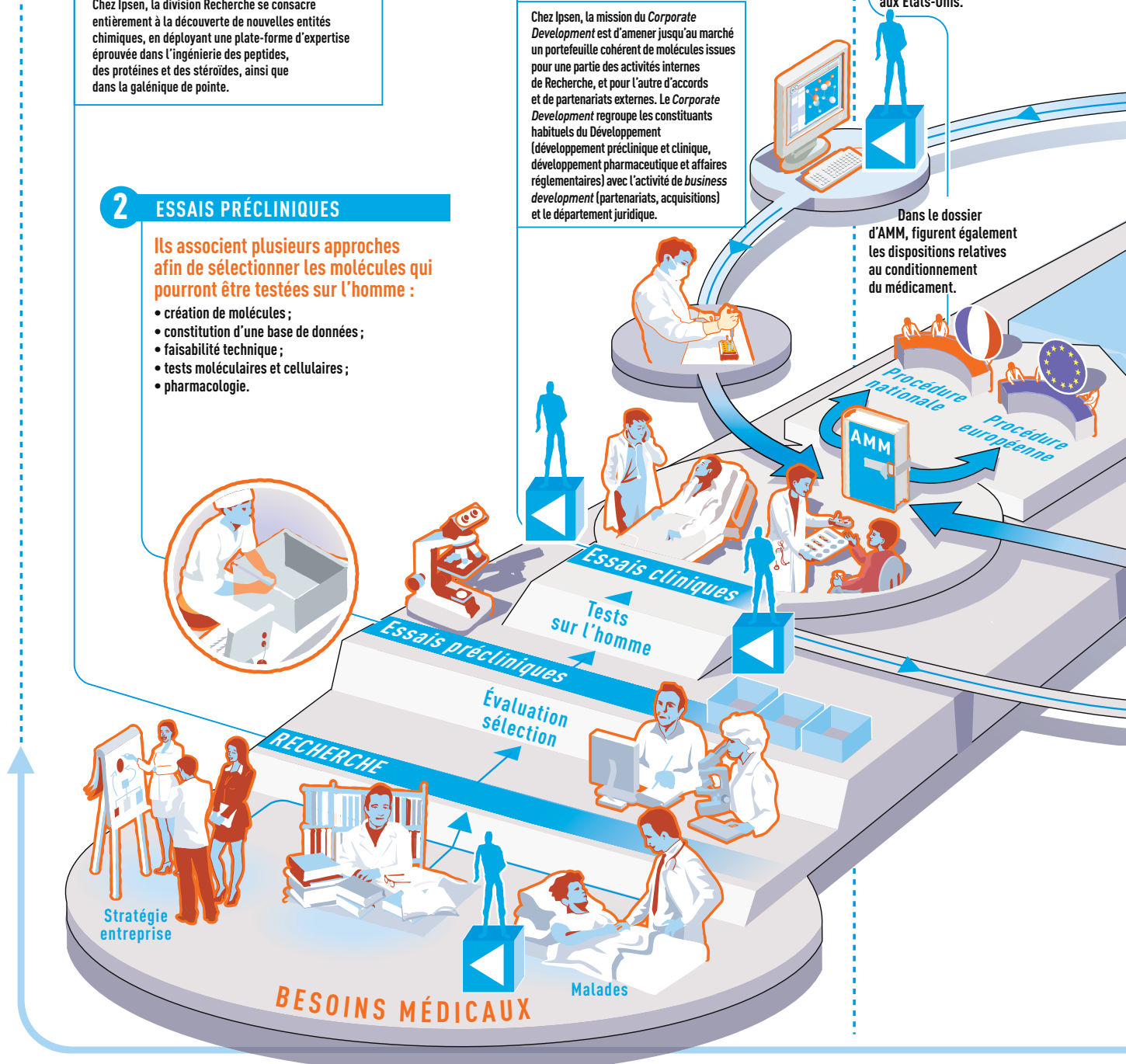
Chez Ipsen, la mission du *Corporate Development* est d'amener jusqu'au marché un portefeuille cohérent de molécules issues pour une partie des activités internes de Recherche, et pour l'autre d'accords et de partenariats externes. Le *Corporate Development* regroupe les constituants habituels du Développement (développement préclinique et clinique, développement pharmaceutique et affaires réglementaires) avec l'activité de *business development* (partenariats, acquisitions) et le département juridique.

## 4 AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ (AMM)

**Voie européenne**  
par l'EMA (European Medicine Agency).

**Voie nationale**  
par exemple, l'Afssaps (Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé) ou la FDA (Food and Drug Administration) aux États-Unis.

Dans le dossier d'AMM, figurent également les dispositions relatives au conditionnement du médicament.



AUTORISATION

20 ans VIE DU MÉDICAMENT BREVETÉ

5 PRIX ET REMBOURSEMENT

Information sur le médicament fournie aux médecins par le biais de la visite médicale

VENTE SOUS MARQUE  
VENTE EN GÉNÉRIQUES

GÉNÉRIQUE

Après expiration du brevet, la vie du médicament continue sous sa marque ou sous le nom de son générique ; de nouvelles indications peuvent être trouvées pour le médicament qui devra faire l'objet d'une nouvelle AMM. Le cycle reprend alors...

6 FABRICATION INDUSTRIELLE

Ipsen dispose de sites de production en France, au Royaume-Uni, en Irlande, en Suisse, en Chine et aux États-Unis.

7 SUIVI

Le médicament est sous contrôle pendant toute sa durée de vie :

- prise en compte des effets sur les malades (rapports des médecins, des associations de patients) ;
- réseau de pharmacovigilance ;
- études post-AMM.

Développement pharmaceutique et industriel

Parallèlement à la réalisation des essais cliniques, se déroule une phase de développement industriel. La phase de production du principe actif et la galénique déterminent le mode d'administration et le conditionnement du médicament (sirop, gélule, comprimé, etc.). C'est le résultat des essais cliniques et du développement pharmaceutique puis industriel qui constitue le dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché.



ASSOCIATIONS DE PATIENTS

Elles interviennent à différentes étapes



- Décapeptyl® 3 mois poursuit sa percée avec un lancement en Russie et en Chine.
- Décapeptyl® 6 mois a reçu l'approbation des autorités européennes pour être commercialisé dans neuf pays. L'autorisation de mise sur le marché a été délivrée en France en novembre 2009, et le produit y est commercialisé depuis février 2010.

# L'oncologie, un domaine d'excellence

Le cancer est une cause majeure de décès dans le monde. L'Organisation mondiale de la santé estime que, d'ici à 2030, le nombre de décès par cancer devrait poursuivre sa progression et atteindre plus de 12 millions de personnes.

En matière d'oncologie, Ipsen s'est forgé une expertise reconnue par le corps médical. Grâce à une politique ambitieuse en matière de Recherche et Développement, le Groupe développe et valorise activement son portefeuille de molécules.

Depuis qu'il existe des traitements pour le cancer, les thérapies n'ont cessé d'évoluer vers un ciblage toujours plus poussé et une adaptation du traitement au profil du patient. À l'avenir, les scientifiques continueront à mettre au point des molécules de plus en plus ciblées. La stratégie d'Ipsen s'inscrit pleinement dans cette évolution.

Ipsen consacre une partie importante de ses efforts de Recherche et Développement à la mise au point de traitements pour les cancers hormono-dépendants, tels que celui du sein ou de la prostate, qui représentent respectivement près d'un cancer féminin sur trois et plus d'un cancer masculin sur cinq.

Sur ce terrain, Ipsen privilégie deux approches complémentaires : les thérapies hormonales et les thérapies moléculaires ciblées. Ces thérapies font appel à des molécules capables d'agir directement sur la production et les effets des hormones responsables de la croissance des tumeurs. Les traitements hormonaux ont fait la preuve de leur efficacité pour combattre de nombreux cancers de la prostate et autres tumeurs hormono-dépendantes.

## +50 %

d'augmentation des ventes de Décapeptyl® (incluant les formulations un mois et en injection quotidienne), en Chine, en 2009

Dans ce domaine, la gestion du cycle de vie de Décapeptyl et les développements de nouvelles molécules, comme le BN 83495, constituent des axes stratégiques majeurs pour Ipsen.

## Décapeptyl®

Le principe actif de Décapeptyl® est la triptoréline, un décapeptide analogue de la GnRH, hormone secrétée par l'hypothalamus. Celle-ci stimule la libération de gonadotrophines pituitaires (hormones produites par l'hypophyse) qui contrôlent les sécrétions hormonales des testicules et des ovaires. Décapeptyl® contient une formulation qui a été initialement mise au point pour le traitement du cancer avancé de la prostate. Par la suite, des indications complémentaires ont inclus le traitement des fibromes utérins, de l'endométriose avant une intervention chirurgicale ou quand cette dernière ne semble pas adéquate, ainsi que le traitement de la puberté précoce et de la stérilité féminine (fécondation *in vitro*). Décapeptyl® est disponible par administration mensuelle ou trimestrielle, sur la base des formulations à libération prolongée ou par administration quotidienne. Ipsen et son partenaire Debiopharm ont déposé le dossier d'enregistrement de la triptoréline 6 mois, 22,5 mg, en Europe, en septembre 2008. En octobre 2009, les autorités réglementaires européennes ont donné leur feu vert dans le cadre d'une procédure décentralisée pour le traitement du cancer localement avancé ou métastatique de la prostate. Décapeptyl® 6 mois a été lancé en France en février 2010. Fin 2009, Décapeptyl® était enregistré dans plus de 60 pays.

## PROGRAMMES DE RECHERCHE

### Angiomates (STX 140)

Les angiomates sont des molécules anticancéreuses à cibles multiples, présentant des propriétés antiprolifératives (qui entraînent la mort de la cellule cancéreuse) et antiangiogéniques (qui inhibent le réseau vasculaire de la tumeur). Ces molécules pourraient être positionnées dans le traitement des tumeurs hormono-dépendantes et dans certaines formes d'hémopathies malignes.

### BIM 46187

Le BIM 46187 est une molécule antitumorale originale qui agit sur la signalisation cellulaire par les récepteurs couplés aux protéines G (la forme la plus commune des récepteurs pour les hormones neuropeptidiques et les neurotransmetteurs). Le BIM 46187, seul ou en combinaison avec d'autres médicaments anticancéreux, pourrait être utilisé tant dans le traitement des tumeurs solides, telles que celles de la prostate, que dans le traitement de la douleur.

“À ce jour, quatre patientes qui ont reçu le BN 83495 avaient des tumeurs qui sont restées stables pendant au moins six mois. L'une de ces patientes avait des métastases cutanées qui ont été améliorées après un mois de traitement. Ces résultats sont très encourageants, car ces patientes ont atteint la limite des solutions thérapeutiques hormonales disponibles. De plus, le BN 83495 est bien toléré à la dose sélectionnée. Je suis persuadé que le BN 83495 va devenir une nouvelle option hormonale pour le traitement de patientes ménopausées présentant un cancer du sein métastatique exprimant des récepteurs hormonaux.”

*Pr R. Charles Coombes,  
Professeur clinicien, Service de chirurgie,  
oncologie, biologie reproductrice et anesthésie  
de l'Imperial College (Londres, Royaume-Uni)*

## Inhibiteurs de l'enzyme 17 $\beta$ -hydroxystéroïde déshydrogénase (1 et 3)

Ces molécules sont des inhibiteurs d'enzymes impliquées dans la voie de biosynthèse des hormones stéroïdiennes. Ces molécules seront positionnées dans le traitement des tumeurs hormono-dépendantes (sein et prostate).

## Peptides cytotoxiques conjugués

Ces molécules sont conçues pour cibler les tumeurs exprimant un récepteur particulier à une hormone peptidique, afin d'y délivrer sélectivement un agent antiprolifératif. Les tumeurs ciblées sont les tumeurs neuroendocriniennes qui expriment de fortes quantités de récepteurs aux hormones peptidiques.

## PROGRAMMES DE DÉVELOPPEMENT

### Décapeptyl®

Ipsen participe à deux études de phase III réalisées sous l'égide de l'International Breast Cancer Study Group (IBCSG) pour le traitement du cancer du sein de la préménopause en situation adjuvante, en comparant les modalités traditionnelles de traitement avec une thérapie hormonale associant Décapeptyl® à des agents supprimeurs d'œstrogènes, tels que l'Aromasin® commercialisé par Pfizer. Ces études sont planifiées jusqu'en 2015. Leurs résultats pourraient aboutir à une révision des recommandations thérapeutiques du cancer du sein de la préménopause en situation adjuvante exprimant des récepteurs hormonaux. Le Groupe a obtenu la licence exclusive du savoir-faire et des nouvelles demandes de brevets relatifs aux droits mondiaux de commercialisation de Décapeptyl® (hors Amérique du Nord et certains autres territoires). Ipsen a ainsi accès aux futures formulations à libération prolongée de Décapeptyl® développées par Debiopharm.



### Torémifène

Le Groupe a acquis de GTX Inc., société de biotechnologie américaine, une licence exclusive pour le développement et la commercialisation de torémifène, modulateur sélectif des récepteurs aux œstrogènes, en Europe. Une des deux phases III, menées aux États-Unis par GTX, pour le torémifène est terminée. Elle concerne le traitement des effets secondaires liés à l'hormonothérapie anti-androgénique dans le cancer avancé de la prostate. Après soumission du *supplemental New Drug Application* (sNDA), la FDA a demandé une deuxième étude clinique de phase III dans cette même indication. Cette seconde phase III sera initiée en 2010. Par ailleurs, une étude de la phase III concernant la prévention du cancer de la prostate chez les hommes ayant une lésion précancéreuse (néoplasie intraépithéliale de haut grade) est en cours.

### BN 83495

Le BN 83495 et les molécules apparentées sont des inhibiteurs sélectifs de l'enzyme sulfatase qui interviennent dans une étape clé de la biosynthèse des œstrogènes, un des principaux facteurs contribuant au cancer du sein chez la femme post-ménopausée. Une première étude clinique de phase I chez des patientes s'est achevée, et les résultats démontrent l'inhibition de l'enzyme sulfatase, aux doses testées dans des biopsies tumorales. Une deuxième étude de phase I a déterminé la dose optimale du BN 83495 chez des patientes post-ménopausées présentant un cancer du sein avancé exprimant des récepteurs hormonaux. Lors de cette seconde phase I, l'inhibition presque complète (95 %) de l'enzyme cible a été obtenue dans les cellules mononucléaires du sang périphérique à la dose de 40 mg.

Un programme pilote dans le cancer avancé de la prostate est actuellement en cours, ainsi qu'une phase II dans le cancer avancé de l'endomètre.



- Somatuline® a obtenu l'autorisation de mise sur le marché en Russie dans le traitement de l'acromégalie.
- Coadministration de l'hormone de croissance NutropinAq® et d'Increlex® : des résultats prometteurs dans le traitement des enfants de petite taille.
- Aux États-Unis, l'étude portant sur l'efficacité de Somatuline® dans le traitement des tumeurs neuroendocriniennes symptomatiques est entrée en phase III.



# L'endocrinologie, une expertise de premier plan

L'endocrinologie, ou l'étude des glandes endocriniennes, est une spécialité médicale clé dans le portefeuille d'Ipsen. Les glandes endocriniennes sécrètent des hormones dont le rôle est de contrôler le fonctionnement de tissus spécifiques de l'organisme. En 2009, l'activité endocrinologie d'Ipsen a connu une croissance de près de 30 %.

Ipsen concentre ses efforts sur des maladies de l'hypophyse touchant des populations relativement réduites, et dont le traitement nécessite l'intervention de spécialistes : chez l'enfant, pathologies induisant retard de croissance et petite taille, chez l'adulte, acromégalie (une pathologie marquée par une croissance exagérée de certains os et des tissus mous), et les maladies neuroendocriniennes. Le Groupe y a développé une expertise particulièrement forte. Le savoir-faire d'Ipsen dans le domaine de l'endocrinologie le conduit, néanmoins, à s'intéresser à d'autres pathologies. Selon les cas, le Groupe peut développer les produits jusqu'à leur commercialisation ou confier leur développement à des partenaires.

Avec NutropinAq<sup>®</sup> et Increlex<sup>®</sup>, Ipsen est aujourd'hui le seul laboratoire à proposer plusieurs solutions aux pathologies liées à la petite taille. Des travaux de recherche clinique évaluant les effets d'un traitement associant l'hormone de croissance NutropinAq<sup>®</sup> et Increlex<sup>®</sup> sont en cours et ont livré de premiers résultats très prometteurs.

des ventes de plus de

**200 millions**

d'euros en 2009 en endocrinologie  
(+ 26% hors effet de change)

Somatuline<sup>®</sup>, indiqué en premier lieu pour l'acromégalie, est commercialisé dans plus de 45 pays. Deux études viennent d'entrer en phase III pour évaluer l'efficacité de ce médicament dans le traitement des tumeurs neuroendocriniennes symptomatiques (qui sécrètent des peptides), ainsi que dans le traitement des tumeurs neuroendocriniennes asymptomatiques.

### Somatuline®

Le principe actif de Somatuline® et de Somatuline® Autogel® (Somatuline® Depot® aux États-Unis) est le lanréotide, un analogue de la somatostatine qui inhibe la sécrétion de plusieurs fonctions endocrines, autocrines et paracrines. Il est très efficace pour inhiber la sécrétion de l'hormone de croissance et de certaines hormones secrétées par l'appareil digestif. La formulation Somatuline® Autogel® représente un progrès technologique significatif. À la connaissance d'Ipsen, il s'agit de la première formulation injectable semi-solide sans excipient, le principe actif contrôlant lui-même la libération prolongée. Somatuline® Autogel® libère le principe actif sans autre excipient que de l'eau pendant au moins 28 jours, ne nécessitant qu'une seule injection par mois, voire toutes les six à huit semaines, au lieu de deux ou trois précédemment. Ce produit se présente sous la forme d'une seringue préremplie facile à administrer. Somatuline® a été mis au point et est utilisé pour le traitement de l'acromégalie, et a, par la suite, été développé dans le traitement de certains symptômes associés à des tumeurs neuroendocriniennes (syndrome carcinoïde). Fin 2009, Somatuline® et Somatuline® Autogel® étaient commercialisés dans plus de 45 pays.

### NutropinAq®

NutropinAq® est une formulation liquide d'hormone de croissance humaine recombinante s'utilisant avec le stylo injecteur NutropinAq® Pen. L'hormone de croissance est impliquée dans des processus physiologiques tels que la croissance staturale et le développement osseux chez l'enfant.

NutropinAq® est indiqué pour :

- le traitement à long terme des enfants présentant un retard de croissance dû à une insuffisance de l'hormone de croissance endogène ;
- le traitement à long terme du retard de croissance lié au syndrome de Turner ;
- le traitement d'enfants prépubertaires présentant un retard de croissance associé à une insuffisance rénale chronique jusqu'à la transplantation rénale ;
- le traitement d'adultes présentant un déficit en hormone de croissance acquis pendant l'enfance ou à l'âge adulte.

Fin 2009, NutropinAq® bénéficiait d'autorisations de mise sur le marché dans plus de 30 pays.

### Increlex®

Le principe actif d'Increlex® est un facteur de croissance insulino-mimétique recombinant d'origine humaine (IGF-1). L'IGF-1 est le médiateur direct de l'effet de l'hormone de croissance sur la croissance, et doit être présent pour assurer une croissance normale des os et des cartilages chez l'enfant. Dans l'insuffisance primaire sévère, les taux sériques d'IGF-1 sont faibles, malgré un taux d'hormone de croissance normal ou élevé. Sans IGF-1 en quantité suffisante,

“Les tumeurs neuroendocriniennes sont un groupe de tumeurs qui se présentent, agissent et répondent différemment au traitement par rapport à d'autres cancers. Grâce à une meilleure connaissance – et non pas en raison de la multiplication du nombre de cas –, la fréquence des cas rapportés a doublé au cours de chacune des trois dernières décennies. En effet, la connaissance se développant, la maladie sera diagnostiquée encore plus fréquemment. Étant donné leur développement généralement très lent, l'idée que ces tumeurs sont pratiquement bénignes a longtemps été perpétuée. Il s'agit là d'une erreur.

Si l'amélioration de nos connaissances est essentielle, la diffusion d'informations sur les thérapies existantes et leur adaptation à chaque type de tumeur le sont tout autant. Des progrès sont réalisés dans la recherche qui définit mieux les mécanismes moléculaires intervenant dans les tumeurs neuroendocriniennes. De même, les études génomiques commencent à occuper le premier plan pour le diagnostic et le développement de médicaments plus ciblés. La tendance la plus importante à l'avenir pour traiter les patients sera la combinaison de traitements agissant simultanément au travers de plusieurs mécanismes. Ce sera peut-être le moyen de parvenir à des progrès significatifs dans le traitement des maladies, et d'améliorer l'espérance de vie des patients.”

Pr R. P. Warner

Professeur de médecine, Mount Sinai School of Medicine, New York (États-Unis)  
Directeur médical de la Fondation contre le cancer carcinoïde

Les tumeurs neuroendocriniennes comprennent les tumeurs carcinoïdes gastro-intestinales et les tumeurs des îlots pancréatiques. L'ensemble de ce groupe est communément appelé Tumeurs neuroendocriniennes gastro-entéro-pancréatiques (GEP NETs).

l'enfant n'atteint pas une taille normale. Ces faibles taux d'IGF-1 sont souvent dus à une résistance à l'hormone de croissance associée à des mutations touchant les récepteurs de l'hormone de croissance et les voies de signalisation en aval des récepteurs de l'hormone de croissance, ou à des défauts dans l'expression du gène codant pour l'IGF-1. C'est la raison pour laquelle ces enfants ne répondent pas à une administration d'hormone de croissance exogène. Fin 2009, Increlex® était commercialisé aux États-Unis et dans une grande majorité des pays d'Europe.

## PROGRAMMES DE RECHERCHE

Dans le domaine des pathologies hypophysaires, Ipsen conduit plusieurs programmes de recherche, principalement dans les adénomes hypophysaires. Les travaux initiés par le Groupe dans le domaine des inhibiteurs de l'enzyme 11βHSD se poursuivent afin de développer un traitement thérapeutique du syndrome métabolique associé, chez les patients obèses, à des risques cardio-vasculaires accrus. Ipsen poursuit des recherches précliniques sur les analogues de l'hormone de croissance à action prolongée pour remplacer les injections quotidiennes d'hormones de croissance chez l'enfant et l'adulte.

Le GIP est un peptide qui améliore la sécrétion d'insuline uniquement quand les niveaux de glucose sont élevés. Le GIP peut aussi rétablir la fonction des cellules bêta du pancréas chez un diabétique et il pourrait être utilisé dans le traitement de l'ultime état prédiabétique.

## PROGRAMMES PRÉCLINIQUES LICENCIÉS À DES PARTENAIRES

### MSH/MC4, ghréline

Ipsen a accordé, en mars 2010, à Rhythm Pharmaceuticals une licence mondiale exclusive des droits de recherche, développement et commercialisation de ses candidats médicaments, les agonistes du MC4 et de la ghréline, ciblant l'obésité, les maladies métaboliques et les troubles gastro-intestinaux.

## PROGRAMMES DE DÉVELOPPEMENT

### Somatuline® Autogel® et Somatuline® Depot®

Ipsen poursuit les développements suivants :

- un essai clinique de phase III avec Somatuline® Autogel® est en cours en Europe et aux États-Unis pour le traitement des tumeurs neuroendocriniennes ;
- un essai clinique complémentaire de phase III pour le traitement des symptômes des tumeurs neuroendocriniennes dans le but d'enregistrer Somatuline® Depot®, équivalent de Somatuline® Autogel® pour le territoire américain, a été lancé en 2009 ;
- un essai clinique de phase III avec Somatuline® Autogel® dans l'acromégalie est achevé, et devrait donner lieu à publication en 2010 ;
- au Japon, Teijin, le partenaire du Groupe, est entré en phase III (janvier 2010) avec Somatuline® Autogel® pour le traitement de l'acromégalie.

### BIM 23A760

Ipsen a synthétisé une molécule chimérique (exerçant simultanément plusieurs activités pharmacologiques), associant un analogue de somatostatine et un agoniste de la dopamine, afin d'obtenir des effets thérapeutiques synergiques dans des maladies comme l'acromégalie et les tumeurs neuroendocriniennes. Les études cliniques de phase I et IIa dans l'acromégalie ont montré des signes d'efficacité encourageants sur les marqueurs de bioactivité, tels que l'IGF-1 et la prolactine. BIM 23A760 est entré en phase IIb (doses multiples) et en phase II dans les tumeurs neuroendocriniennes.

### Coadministration de la rhGH et la rhIGF-1

Ipsen étudie la coadministration de la rhGH et de la rhIGF-1 ; l'étude clinique de phase II se terminera en 2010. En septembre 2009, Ipsen a présenté des résultats préliminaires encourageants, évaluant la coadministration de l'hormone de croissance humaine recombinante et du facteur de croissance insulino-mimétique humain recombinant de type 1 en deux injections, comme traitement potentiel pour les enfants de petite taille associée à un faible taux d'IGF-1.

### Taspoglutide (BIM 51077)

Le taspoglutide, actuellement en phase III, est un analogue de l'hormone peptidique GLP-1, qui fait l'objet d'un accord de partenariat avec Roche. Au Japon, Teijin conduit une étude de phase II avec ce nouveau peptide.

“Grâce à une approche plus individualisée du traitement de la petite taille chez l'enfant et l'adolescent, le diagnostic et le traitement des troubles de la croissance vont certainement bénéficier de la pharmacogénomique. Les indications de l'hormone de croissance (GH) et de l'IGF-1 sont déjà bien établies. Aujourd'hui, les défis des médecins concernent le diagnostic et le pronostic des dérèglements de la croissance, et l'identification des patients qui bénéficieront le mieux de l'un ou l'autre des traitements : GH ou IGF-1. En effet, il apparaît de plus en plus que de nombreux patients n'entrent pas de façon évidente dans l'une ou l'autre de ces deux catégories (déficit en hormone de croissance ou déficit primaire en IGF-1). C'est pour ce groupe de patients dont le diagnostic est moins évident, tels que ceux atteints de déficit plus faible en IGF1, ceux atteints de déficit partiel en hormone de croissance, ou encore ceux qui souffrent de petite taille d'origine indéterminée, que nous devons améliorer le diagnostic et le traitement. Pour beaucoup de patients, l'hormone de croissance seule n'est pas très efficace, ou bien l'IGF-1 n'est pas cliniquement appropriée. Par conséquent, il pourrait être utile de considérer une thérapie combinée GH/IGF-1. En tant que groupe ayant accès à la fois à l'hormone de croissance et à l'IGF-1, et investissant dans la pharmacogénomique de façon significative, Ipsen est dans une position unique pour améliorer les soins apportés aux enfants atteints de dérèglements de la croissance. Ipsen a un rôle important à jouer dans l'exploration de nouvelles indications pour une telle combinaison thérapeutique, que ce soit en première ou en seconde ligne.”

Philippe F. Backeljauw,  
Professeur de pédiatrie clinique  
Centre hospitalier de médecine pour enfants de Cincinnati  
(États-Unis)



- Lancement de Dysport® sur le marché américain.
- Feu vert des autorités européennes pour la mise sur le marché, dans 15 pays, d'Azzalure®, destiné au traitement des rides intersourcilières.

# La neurologie, un secteur de pointe

Ipsen a développé une expertise dans le traitement des troubles neuromusculaires. Le Groupe commercialise actuellement deux produits dans deux indications distinctes.

La toxine botulique de type A Dysport®, commercialisée depuis 1991 et disponible dans 75 pays, est essentiellement utilisée dans le traitement symptomatique de trois pathologies : la dystonie cervicale, le blépharospasme (contraction involontaire des paupières) et la spasticité (exagération de la tonicité musculaire, engendrant des spasmes). La toxine botulique est également utilisée en médecine esthétique, principalement pour le traitement des rides. Dans ce domaine, Ipsen a fait appel à des partenaires spécialisés pour sa commercialisation, cherchant ainsi à atteindre un même niveau d'excellence, tout en restant concentré sur l'utilisation thérapeutique de la toxine.

En avril 2009, les autorités réglementaires américaines (FDA) ont accordé l'autorisation de mise sur le marché de la toxine botulique de type A d'Ipsen, de manière simultanée pour le traitement de la dystonie cervicale et pour les rides de la glabelle sous un seul nom de marque : Dysport®. Sa commercialisation dans ses indications esthétiques est confiée à Medicis, aux États-Unis, et à Galderma en Europe, sous le nom de marque Azzalure®.

En 2009, Azzalure® a obtenu son autorisation de mise sur le marché dans sept pays.


Par ailleurs, depuis 2008, le Groupe commercialise Apokyn® aux États-Unis, le seul médicament disponible outre-Atlantique pour le traitement des phases « off » (réémergence imprévisible des symptômes durant le traitement) de la maladie de Parkinson à un stade avancé. Apokyn® constitue un excellent compagnon pour la promotion de Dysport®.

une croissance de près de

# 20 %

du chiffre d'affaires neurologie en 2009  
(hors effet de change)

Enfin, Ipsen a noué un partenariat avec la société Pharnext, afin d'explorer une nouvelle technologie thérapeutique, la pléothérapie (une technologie basée sur l'association de plusieurs molécules ayant un effet synergique), dans le traitement de la maladie de Charcot-Marie-Tooth (une maladie neuromusculaire chronique sévère, qui touche surtout les nerfs périphériques).



“L’arrivée, aux États-Unis, d’un nouvel acteur dans le traitement de la dystonie et d’autres troubles neuromusculaires, est une très bonne nouvelle. Le lancement d’une autre toxine botulique de type A devrait fortement contribuer à l’accroissement des connaissances et à une meilleure éducation concernant les troubles neuromusculaires, tant pour les patients que pour les médecins. Cela devrait également permettre un meilleur accès à ce traitement efficace pour des patients et régions aux États-Unis qui n’en bénéficient pas encore.”

Kapil D. Sethi MD FRCP  
Professeur de neurologie  
Directeur du Movement Disorders Program  
Medical College de Géorgie (États-Unis)

### Dysport®

Le principe actif de Dysport® est un complexe de neurotoxine botulique de type A qui agit par inhibition de la sécrétion d’acétylcholine, induisant une réduction des spasmes musculaires. Il a été initialement développé pour le traitement de troubles moteurs et de diverses formes de spasticité musculaire, parmi lesquelles la dystonie cervicale (ou le torticolis spasmodique, affection chronique dans laquelle le cou est tordu ou dévié), la spasticité de la partie basse des membres inférieurs (talon) chez les enfants atteints d’une infirmité motrice cérébrale, le blépharospasme (contraction involontaire des paupières), ainsi que le spasme hémifacial (un trouble du mouvement caractérisé par la contraction des muscles situés d’un côté du visage pouvant conduire à défigurer la personne). Il a fait l’objet, par la suite, d’un développement pour le traitement d’affections neuromusculaires très diverses, ainsi que dans le domaine de la médecine esthétique.

Dysport® a été initialement lancé au Royaume-Uni en 1991. Fin 2009, Dysport® était enregistré dans plus de 75 pays. En 2009, 35,7 % du chiffre d’affaires relatif au Dysport® a été réalisé dans les principaux pays d’Europe de l’Ouest.

### Apokyn®

Le traitement par Apokyn® s’inscrit dans le traitement de la maladie de Parkinson en complément des traitements oraux classiques pour traiter les phases « off ».

Apokyn® est le seul médicament disponible aux États-Unis pour traiter les patients présentant une maladie de Parkinson à un stade avancé, qui subissent des fluctuations sévères de la fonction motrice « on/off » (réémergence de manière très aiguë des symptômes de la maladie de Parkinson) et qui ne répondent pas aux autres thérapies orales de la maladie de Parkinson.

Apokyn® agit par injection d’hydrochloride d’apomorphine qui se substitue à la dopamine faisant défaut dans la maladie de Parkinson.

La maladie de Parkinson est une pathologie liée à la dégénération sélective d’une zone du cerveau, appelée *substantia nigra*, située à la base du cerveau dans les noyaux gris centraux. Normalement, ces cellules nerveuses libèrent la dopamine – un produit chimique qui transmet les signaux entre les cellules nerveuses (appelées neurotransmetteurs). Cette cascade de signalisation centrale est essentielle au contrôle des mouvements et des positions, et un déficit produit les symptômes de la maladie de Parkinson, tels que tremblements, rigidité, mouvements lents et instabilité posturale. La rigidité musculaire peut devenir si sévère que les patients deviennent immobiles et sont incapables de faire le moindre mouvement.



## PROGRAMMES DE RECHERCHE

Les programmes de recherche du groupe Ipsen sont fortement orientés sur le développement de nouvelles formulations et l'étude du mécanisme d'action de la toxine botulique. Dans le domaine des maladies neurodégénératives, le Groupe a synthétisé plusieurs familles originales de molécules chimériques (capables d'exercer simultanément plusieurs activités pharmacologiques). Certaines de ces molécules sont destinées à protéger les mitochondries (organelles intracellulaires responsables de la fonction énergétique), dont le dysfonctionnement est très impliqué dans les maladies neurodégénératives telles que la maladie de Parkinson, d'Huntington ou la sclérose latérale amyotrophique.

## PROGRAMMES DE DÉVELOPPEMENT

### TOXINE BOTULIQUE DE TYPE A

#### Usage médical

En avril 2009, les autorités réglementaires américaines ont approuvé la demande d'autorisation de mise sur le marché de produit biologique (Biologics License Application, BLA) pour Dysport® (abobotulinumtoxin A) pour l'indication dans le traitement de la dystonie cervicale visant à réduire la sévérité d'une position anormale de la tête et la douleur cervicale. Ipsen commercialise Dysport® aux États-Unis dans son indication thérapeutique. Par ailleurs, la dénomination unique « abobotulinumtoxin A » différencie Dysport® des autres produits à base de toxine botulique commercialisés.

#### Médecine esthétique

##### Dysport®

En avril 2009, les autorités réglementaires américaines ont également approuvé la demande d'autorisation de mise sur le marché de produit biologique pour Dysport® (abobotulinumtoxin A) dans son indication esthétique : la correction temporaire des rides glabellaires modérées à sévères chez l'adulte de moins de 65 ans. Medicis commercialise Dysport® aux États-Unis dans cette indication.

##### Azzalure®

Le Groupe a confié à Galderma les droits exclusifs de développement, de promotion et de distribution de son produit à base de toxine botulique de type A pour les indications de médecine esthétique en Europe et dans certains autres territoires. Galderma commercialise ce produit notamment sous sa propre marque Azzalure®.

Le 2 février 2009, Azzalure® a obtenu le feu vert collectif des autorités de santé de 15 pays européens (procédure décentralisée) pour procéder à la délivrance des autorisations nationales de mise sur le marché. Cette évaluation a porté sur les résultats d'études cliniques menées auprès de plus de 2 600 patients, accréditant le profil de tolérance et l'efficacité du produit. Fin 2009, le traitement était commercialisé dans sept pays européens.

- 
- La FDA et l'EMA donnent leur feu vert pour l'entrée en phase III des essais cliniques portant sur OBI-1. La phase III devrait démarrer courant 2010.
  - 21 janvier 2010 : signature d'un accord de partenariat entre Ipsen et Inspiration Biopharmaceuticals.



# L'hématologie, un horizon prometteur

L'hémophilie est une maladie génétique héréditaire, caractérisée par une diminution de la coagulation sanguine. L'hémophilie A est causée par un déficit en facteur VIII, tandis que l'hémophilie B est causée par un déficit en facteur IX. Environ 60% des hémophiles souffrent d'une maladie sévère qui entraîne des épisodes hémorragiques spontanés fréquents, en plus de saignements abondants après une blessure. L'hémophilie affecte environ 400 000 personnes dans le monde.

Depuis plusieurs années, Ipsen relève le défi de cette indication complexe aux enjeux significatifs, notamment avec son programme OBI-1, un facteur VIII porcin recombinant destiné aux patients présentant des inhibiteurs au facteur VIII naturel.

En janvier 2010, Ipsen et Inspiration Biopharmaceuticals Inc. ont conclu un partenariat pour créer une franchise de premier plan dans le domaine de l'hémophilie. La structure du partenariat permettra de s'appuyer sur des expertises et des ressources complémentaires, afin de faire progresser un portefeuille étendu de protéines recombinantes. Ces molécules ciblent les principaux types d'hémophilie d'une façon unique, et s'appuient sur deux besoins médicaux largement non satisfaits : l'élargissement de l'accès aux thérapies à base de facteurs de

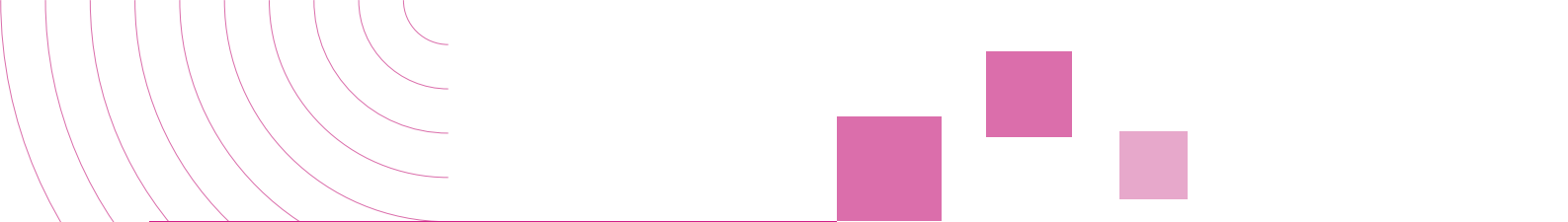
coagulation, et le traitement des complications liées au développement d'inhibiteurs.

Il est prévu que les deux principaux produits candidats progressent en phase III en 2010, dont le facteur VIII porcin recombinant d'Ipsen, OBI-1 (pour le traitement des patients atteints d'hémophilie acquise ou

un portefeuille riche de

**4** molécules  
en développement

d'hémophilie A qui ont développé une réaction immunitaire inhibitrice aux formes humaines du facteur VIII), et le facteur IX recombinant d'Inspiration, IB1001 (pour le traitement préventif et en phase aiguë des saignements chez les patients atteints d'hémophilie B). Ce portefeuille élargi et unique, associé à la technologie propriétaire innovante d'Inspiration et à un pipeline contenant d'autres facteurs de coagulation à un stade précoce, pourrait accroître la gamme de traitements disponibles, et répondre aux besoins non satisfaits des patients souffrant de troubles de la coagulation.



“Élargir l'accès aux thérapies visant à remplacer les facteurs de coagulation, et traiter les complications liées au développement d'inhibiteurs sont deux besoins médicaux insatisfaits significatifs pour la communauté hémophile. OBI-1 (le facteur VIII recombinant à faible réactivité croisée, fondé sur la séquence porcine d'acides aminés), IB1001 (facteur IX recombinant en étude clinique) et les facteurs recombinants VIIa et VIII développés par Inspiration forment un portefeuille de thérapies qui répondent à ces besoins, et représentent un apport significatif à l'arsenal thérapeutique dont disposent les centres de traitement de l'hémophilie dans le monde. Je suis heureux de voir ces deux équipes joindre leurs forces pour améliorer le traitement de l'hémophilie.”

*P<sup>r</sup> Claude Négrier,  
Chef du service Hématologie  
et Responsable du Centre de traitement  
de l'hémophilie à l'hôpital Édouard-Herriot à Lyon (France)*

## PROGRAMMES DE DÉVELOPPEMENT LICENCIÉS À DES PARTENAIRES

### OBI-1

Ipsen a une compétence historique dans le domaine de l'hémostase (coagulation sanguine). Ses recherches lui ont permis de conclure des partenariats avec l'université Emory (États-Unis) et la société Octagen, afin de développer une version recombinante du facteur VIII porcine, OBI-1, en utilisant la plate-forme d'ingénierie des protéines du Groupe. OBI-1 est fabriqué par le Groupe dans son unité de biotechnologie de Boston. Ce produit est destiné au traitement des hémophilies, congénitales et acquises, réfractaires au facteur VIII humain. Le Groupe a conduit, aux États-Unis, des études cliniques de phases I et II avec OBI-1.

En janvier 2010, Ipsen et Inspiration Biopharmaceuticals Inc. ont conclu un partenariat pour créer une franchise de premier plan dans le domaine de l'hémophilie.

Cet accord reflète la stratégie à long terme d'Ipsen, qui consiste à créer une franchise mondiale de traitements innovants au service des patients. Cette nouvelle alliance permet la création d'une franchise riche de quatre molécules complémentaires, notamment l'OBI-1, le facteur VIII recombinant porcine d'Ipsen destiné au traitement de patients présentant une hémophilie avec inhibiteurs, et l'IB1001, un facteur IX recombinant administré par voie intraveineuse pour le traitement des troubles hémorragiques associés à l'hémophilie.

### LA STRUCTURE DE L'ACCORD

- Ipsen a acquis pour 85 millions de dollars 20 % du capital d'Inspiration et dispose d'un siège au Conseil d'administration.
- Ipsen a confié à Inspiration une licence exclusive de développement et de commercialisation d'OBI-1 en échange de 50 millions de dollars payables sous forme d'obligations convertibles d'Inspiration et de royalties de 27,5 % sur les ventes futures du produit.
- Ipsen souscrira progressivement des obligations convertibles additionnelles d'Inspiration permettant le financement du développement des quatre molécules du pipeline combiné sous conditions de succès d'étapes pour OBI-1 et IB1001. Au terme de ces étapes, Ipsen devrait détenir environ 47 % du capital d'Inspiration.
- Ipsen détiendra un droit d'acquisition du solde des actions d'Inspiration.



Les complémentarités entre OBI-1 et les trois molécules d'Inspiration permettent la création d'une franchise multiproduit mondiale porteuse de croissance pour Ipsen en hématologie. En effet, le nouveau portefeuille étendu de protéines recombinantes cible tous les principaux types d'hémophilie d'une façon unique.

Dans le cadre de l'accord avec Inspiration, le groupe Ipsen continue d'assurer la production d'OBI-1 dans ses unités de Boston et de Wrexham.



Centre de bioproduction d'Ipsen à Boston, États-Unis

## LES PRODUITS DU PIPELINE

- L'IB1001 est un facteur IX recombinant administré par voie intraveineuse, destiné au traitement de crises aiguës et préventif de l'hémophilie B. L'IB1001 est en cours d'évaluation dans une étude clinique pivot conduite aux États-Unis et en Europe.
- L'OBI-1 est un facteur VIII porcin recombinant (pFVIII), pour lequel un programme de phase III commencera début 2010 chez les patients porteurs d'un inhibiteur acquis du facteur VIII (hémophilie acquise).
- Le facteur VIIa recombinant est utilisé dans le traitement d'une forme rare mais grave d'hémophilie, appelée maladie d'Alexander.
- Le facteur VIII recombinant est actuellement le traitement le plus courant de l'hémophilie sévère.



- Près de 45% du chiffre d'affaires en médecine générale a été réalisé hors de France en 2009.
- Adenuric®, nouvel espoir pour les patients atteints de goutte, est commercialisé en Europe depuis mars 2010.
- Un accord de copromotion de l'antihypertenseur Exforge® a été signé avec Novartis, ce qui accroît le portefeuille d'Ipsen en cardiologie.

# Une présence en médecine générale

En médecine générale, Ipsen propose des traitements dans les pathologies du vieillissement neurologique, ainsi qu'en gastro-entérologie, en cardiologie et en rhumatologie. Au cours des dernières années, le Groupe a largement renforcé sa présence hors de France en médecine générale.

Ipsen commercialise dans plus de 60 pays Tanakan<sup>®</sup>, formulation orale d'EGB 761<sup>®</sup>, un extrait végétal standardisé et breveté de feuilles de ginkgo biloba, utilisé principalement pour le traitement des troubles cognitifs liés au vieillissement. Sur le plan neurologique, le vieillissement cérébral est caractérisé par une diminution progressive de la réserve cérébrale, c'est-à-dire de la masse neuronale (diminution du nombre de synapses et de neurones), et de la réserve cognitive, c'est-à-dire de la qualité de l'activité cérébrale.

Dans le domaine de la gastro-entérologie, Ipsen commercialise principalement trois produits : Smecta<sup>®</sup>, indiqué dans le traitement des diarrhées aiguës et chroniques, Forlax<sup>®</sup>, dans le traitement de la constipation, ainsi que Fortrans<sup>®</sup>, destiné au lavage avant coloscopie.

En cardiologie, la gamme s'est étendue: un accord de copromotion en France a été signé

avec Novartis pour l'antihypertenseur Exforge<sup>®</sup>, complétant ainsi le portefeuille déjà composé des antihypertenseurs Nisis<sup>®</sup> et Nisisco<sup>®</sup>, dont Ipsen assure le comarketing avec Novartis depuis 2003.

Enfin, dans le domaine de la rhumatologie, Ipsen promeut Adavance<sup>®</sup>, indiqué dans le traitement de l'ostéoporose, en comarketing avec MSD.

## +5,6%

d'augmentation des ventes hors de France des produits de médecine générale en 2009 (hors effet de change)

En mars 2010, Ipsen et Menarini ont lancé Adenuric<sup>®</sup> en France pour le traitement de l'hyperuricémie chronique chez les patients souffrant de goutte. Adenuric<sup>®</sup> est la première innovation pharmacologique depuis plus de quarante ans dans le traitement de la goutte. Ipsen et Menarini assurent la copromotion d'Adenuric<sup>®</sup> en France. Le Groupe a, par ailleurs, accordé à Menarini les droits de licence exclusifs pour Adenuric<sup>®</sup> dans 41 pays.

“Actuellement, les possibilités thérapeutiques pour le traitement de la goutte sont limitées. L’allopurinol, médicament le plus souvent utilisé, engendre parfois des éruptions cutanées, et ne peut pas être utilisé à des doses élevées chez les patients présentant une insuffisance rénale. En comparaison, Adenuric® est un médicament utilisable en cas d’intolérance à l’allopurinol et d’insuffisance rénale légère à modérée. De plus, il agit efficacement sur l’hyperuricémie, même élevée.”

**P<sup>r</sup> Gérard Chalès,**  
*Chef du service de Rhumatologie du Centre hospitalier universitaire (CHU) de Rennes (France)*

Tophus : dépôts d’acide urique qui se forment sous la peau.  
Hyperuricémie : taux excessif d’acide urique dans le sang, signe de la goutte.

### Smecta®

Smecta® est une formulation orale d’argile pharmaceutique, conçue et développée par Ipsen. Il est utilisé pour le traitement des diarrhées aiguës et chroniques de l’adulte et de l’enfant, et pour le traitement symptomatique des douleurs liées aux affections œso-gastro-duodénales et coliques. Un nouvel arôme a été lancé en 2008, et de nouvelles formulations sont à l’étude. Fin 2009, Ipsen bénéficiait d’autorisations de mise sur le marché de Smecta® dans plus de 70 pays.

En 2009, environ deux tiers du chiffre d’affaires de Smecta® ont été réalisés de manière égale en France et en Chine, les principaux marchés de ce produit.

### Forlax®

Forlax® est un macrogol, de haut poids moléculaire, laxatif oral conçu et développé par Ipsen. Il est utilisé pour le traitement de la constipation chez l’adulte et chez l’enfant. Fin 2009, Ipsen bénéficiait d’autorisations de mise sur le marché de Forlax® dans plus de 60 pays.

En 2009, plus de 67 % du chiffre d’affaires relatif à Forlax® a été réalisé en France.

### Tanakan®

Tanakan® est une formulation orale d’EGb 761®, un extrait végétal standardisé et breveté de feuilles de ginkgo biloba qui assure une composition précise et constante des différents composants pharmacologiquement actifs. Il a été initialement développé pour le traitement

des déficits cognitifs liés au vieillissement, des déficiences neurosensorielles, notamment ORL et visuelles, tels les vertiges, les acouphènes, les altérations aiguës ou chroniques de l’audition et certaines pathologies rétinienues. Fin 2009, Tanakan® était approuvé dans plus de 60 pays, essentiellement en Europe et en Asie. Il est indiqué et remboursé en Belgique pour le traitement symptomatique des formes légères à modérées de démences de type Alzheimer, accompagnées de troubles de la mémoire et de troubles cognitifs.

### Nisis® et Nisisco®

Le Groupe a ajouté, en 2003, à son portefeuille, deux produits antihypertenseurs, Nisis® et Nisisco®, en signant avec Novartis un accord de commercialisation de ces produits en France, en Andorre et à Monaco. Nisis® est une formule orale contenant du valsartan, et Nisisco® du valsartan et de l’hydrochlorothiazide. Ces produits sont utilisés dans le traitement de l’hypertension artérielle.

### Exforge®

Exforge® associe en un comprimé deux molécules largement étudiées et parmi les plus prescrites dans le monde, le valsartan et l’amlodipine, respectivement un sartan et un inhibiteur calcique. L’association fixe valsartan / amlodipine permet de prendre en charge les patients dont la pression artérielle n’est pas suffisamment contrôlée par l’amlodipine ou le valsartan en monothérapie. En 2009, Novartis Pharma et Ipsen ont annoncé avoir conclu un accord pour la copromotion d’Exforge® en France. Ainsi, Ipsen promeut Exforge®, notamment chez les cardiologues et les médecins généralistes.



### Adavance®

Le 30 janvier 2007, MSD a concédé à Ipsen les droits d'exploitation en France d'Adavance®, indiqué dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique chez les patientes à risque d'insuffisance en vitamine D. L'ostéoporose est une maladie diffuse du squelette, qui se caractérise par une diminution de la masse osseuse et une détérioration du tissu osseux. La fragilité osseuse qui en découle augmente le risque de fractures.

### Adenuric®

Adenuric® est indiqué dans le traitement de la goutte, une forme d'arthrite particulièrement douloureuse plus fréquente chez les hommes. Elle est causée par un taux élevé d'acide urique dans l'organisme, l'hyperuricémie. Adenuric® est la première alternative thérapeutique majeure depuis 1964 de l'hyperuricémie chronique. Adenuric® 80 mg et 120 mg (comprimés) est indiqué dans le traitement de l'hyperuricémie chronique après existence / occurrence d'un dépôt d'urate (incluant des antécédents ou la présence de tophus et / ou d'arthrite goutteuse). L'objectif thérapeutique est de diminuer le taux d'acide urique sérique et de le maintenir en dessous de 360 µmol/l (6 mg/dl). Le 20 octobre 2009, le Groupe a accordé à Menarini les droits de licence exclusifs pour Adenuric® dans 41 pays. Ipsen assure la copromotion d'Adenuric® en France depuis le premier trimestre 2010.

## PROGRAMMES DE DÉVELOPPEMENT

L'étude GuidAge évalue l'efficacité de l'EGb 761® dans la prévention de la maladie d'Alzheimer chez les patients âgés de plus de 70 ans présentant une plainte mnésique spontanément exprimée auprès de leur médecin traitant. Le recrutement des 2 800 patients est terminé depuis novembre 2004 et ces patients sont traités depuis cinq ans ; les résultats de l'étude devraient être disponibles en 2010.

Par ailleurs, une étude évaluant l'effet de l'EGb 761® sur le métabolisme cérébral du glucose (par neuroimagerie) chez trois groupes de patients est en cours : patients souffrant de plainte mnésique avec ou sans troubles cognitifs objectifs et patients atteints de la maladie d'Alzheimer avérée.

Enfin, une étude évalue l'effet de l'EGb 761® sur les fonctions métaboliques mitochondriales des enfants atteints d'une affection génétique rare, l'ataxie de Friedreich.







## Entreprise responsable

# Un engagement au quotidien

L'engagement d'Ipsen se traduit par de multiples initiatives destinées à promouvoir l'éthique, l'égalité des chances professionnelles et la mise en place des meilleures pratiques au sein de ses équipes.

L'engagement d'Ipsen couvre également la protection de l'environnement, les actions citoyennes et le mécénat.

# Nos collaborateurs

Les priorités à court et moyen terme des Ressources humaines s'articulent autour de trois missions principales : clarifier pour tous le rôle et la responsabilité de chacun au sein de l'organisation, valoriser le développement des ressources humaines, et promouvoir l'engagement des salariés au sein de l'entreprise.

En 2009, les Ressources humaines ont poursuivi leurs actions, avec pour objectif de créer les conditions nécessaires :

- à l'amélioration de la performance individuelle et collective ;
- au développement des collaborateurs, notamment en soutenant l'accès à la formation et à la mobilité ;
- à la promotion d'une culture d'excellence managériale ;
- à l'engagement de tous en garantissant notamment une politique de rémunération équitable et compétitive.

## AMÉLIORER LA PERFORMANCE INDIVIDUELLE ET COLLECTIVE

Le succès du Groupe est le résultat de succès individuels et collectifs. C'est pourquoi, l'entretien individuel annuel de performance est un processus clé de management. Il doit faire l'objet d'un suivi tout au long de l'année, avec deux rendez-vous majeurs en milieu et fin d'année, qui sont l'occasion pour le manager et son collaborateur de s'accorder sur le niveau de performance attendu.

Ce cadre permet au manager de rappeler et de clarifier la stratégie globale du Groupe et de les traduire en objectifs individuels ambitieux mais réalisables. Il définit également les comportements et les moyens requis pour les atteindre. Pour favoriser la qualité de cet échange, les Ressources humaines ont organisé des sessions de formation pour l'ensemble des managers et collaborateurs du Groupe, afin de rappeler les principes et facteurs de réussite.

## DEUX NOUVEAUX AXES DE FORMATION

Ipsen a la volonté constante de proposer à ses collaborateurs des opportunités de formation et de développement de qualité, adaptées aux besoins du Groupe et aux spécificités de chaque métier. Elles se déclinent en deux volets : au niveau du Groupe,

des programmes de formation sont organisés pour promouvoir le développement des compétences managériales et la cohésion du Groupe, alors qu'au niveau local, sont dispensées des formations techniques liées au savoir-faire des métiers. Cela a représenté un investissement de 173 108 heures de formation en 2009.

Le Groupe a défini quatre axes de formation majeurs. Deux nouveaux programmes ont été développés au-delà de ceux existant sur l'éthique et la sécurité de l'information. Le premier, une formation à la langue anglaise, basée sur l'identification des besoins en fonction du niveau requis pour le poste, a été conçu pour faciliter le travail collectif et la pratique d'une langue commune. Le deuxième, un programme autour du développement des compétences managériales, est en cours d'élaboration.

## CRÉATION D'UN COMITÉ DE MOBILITÉ

Parce que ses collaborateurs sont l'une des composantes majeures de la dynamique de développement d'Ipsen, il est indispensable pour le Groupe de promouvoir la mobilité interne, afin de diversifier les expériences et les compétences au service de la performance. Ainsi, le principe de priorité aux candidats internes pour tout acte de recrutement a été réaffirmé en 2009. Dans ce but, et afin de piloter efficacement la mobilité interne, un comité éponyme a été créé afin d'identifier les candidats potentiels et les opportunités de postes au sein du Groupe. La promotion de la mobilité interne porte sur tous ces aspects : au sein du poste, hiérarchique, fonctionnelle ou géographique. En parallèle, les opportunités de poste sont régulièrement proposées aux salariés grâce au forum emploi accessible sur le portail intranet du Groupe. En 2010, une charte de la mobilité détaillera les principes et responsabilités de chacun, et sera communiquée à l'ensemble des collaborateurs du Groupe.



### Répartition de l'effectif par famille professionnelle



### Répartition géographique de l'effectif



### UNE VOLONTÉ DE TRANSPARENCE

Les Ressources humaines ont poursuivi leur politique de transparence. En 2009, elle s'est notamment traduite par une communication destinée à tous les managers du Groupe, explicitant les trois principes sur lesquels s'appuie la politique de rémunération d'Ipsen : l'équité interne sur la base des niveaux de responsabilité de chaque métier, la prise en compte de la compétitivité externe pour attirer et fidéliser les talents, et la reconnaissance de la performance dans le cadre de l'entretien individuel annuel.

### QUATRE AXES DE FORMATION MAJEURS

Initié en 2007, le programme «Éthique» vise à s'assurer que tous les collaborateurs comprennent, exécutent et se conforment aux principes éthiques d'Ipsen décrits dans le Code de conduite éthique en affaires.

La sécurité de l'information fait l'objet d'un programme ludique de formation en ligne, lancé en 2008 et destiné à tous.

Lancée en 2009, la politique des compétences de la langue anglaise prévoit de développer les capacités en anglais des collaborateurs, en fonction des besoins de leur poste.

Le programme de développement managérial – «l'excellence du management» – sera lancé dans la deuxième moitié de l'année 2010. L'objectif de ce programme est de développer plus largement l'ensemble des compétences professionnelles et personnelles des managers d'Ipsen.

# Éthique et actions citoyennes

L'éthique et l'engagement citoyen d'Ipsen s'inscrivent dans l'approche responsable et humaniste du Groupe. Les nombreuses initiatives d'Ipsen impliquent au quotidien l'ensemble de ses collaborateurs pour innover et mieux soigner.

## ÉTHIQUE

Ipsen s'emploie à appliquer les normes éthiques les plus élevées dans la réalisation de son activité. À cet effet, dès 2005, un Code d'éthique de conduite en affaires a été déployé dans chaque filiale du Groupe par le management local. Un programme éthique et conformité a été initié depuis 2007 sur l'ensemble des principes abordés par le Code, et plus de 80 % des salariés ciblés ont suivi les nombreuses formations dispensées dans ce cadre durant l'exercice 2009. Ces règles de conduite sont applicables à chacun des collaborateurs du Groupe, quels que soient son niveau hiérarchique et ses fonctions.

Le programme éthique et conformité repose sur quatre principes fondamentaux : mieux soigner, protéger l'innovation, la concurrence loyale sur le marché et l'intégrité.

**Mieux soigner :** l'objectif premier du groupe Ipsen est de répondre à des besoins médicaux non satisfaits, et de mettre en œuvre sa connaissance, son savoir-faire et sa technologie pour apporter des réponses thérapeutiques efficaces répondant aux besoins des patients.

**Protéger l'innovation :** l'innovation est au cœur de l'activité d'Ipsen. Le respect de la propriété intellectuelle est un enjeu majeur pour le Groupe qui cherche à protéger ses innovations, marques et droits d'auteur. En outre, pour protéger ses innovations, le Groupe a développé une politique de sécurité de l'information applicable à l'ensemble de ses entités et de ses collaborateurs.

**Concurrence loyale sur le marché :** par son excellence médicale, la qualité de ses produits et la qualité de l'information s'y rapportant, Ipsen cherche à surpasser ses concurrents de façon honnête et légale. Le Groupe veille à observer une conduite loyale sur ses marchés, et à agir en conformité avec les dispositions légales en vigueur partout où il est présent.

**Intégrité :** Ipsen agit avec intégrité et probité envers l'ensemble de ses interlocuteurs, patients, professionnels de santé, autorités publiques, agents publics, actionnaires et collaborateurs.

Un nouveau Comité d'éthique a été constitué en 2009 : il a pour principales missions de veiller à l'évolution positive des comportements et de la culture éthique de l'entreprise, et de s'assurer de la cohérence de l'organisation et des procédures d'Ipsen avec ces quatre principes fondamentaux et le Code d'éthique.

## ACTIONS CITOYENNES

En France, le groupe Ipsen adhère à l'association Tulipe qui fédère les dons des entreprises du médicament pour répondre, en urgence, aux besoins des populations en détresse lors de crises sanitaires aiguës, de catastrophes naturelles ou de conflits. Début 2010, via Tulipe, Ipsen a, notamment, effectué un don de Smecta® pour venir en aide à la population haïtienne.

### BOURSE ALZHEIMER

Dans le cadre de la Fondation de Coopération Scientifique de la Maladie d'Alzheimer, dont il est membre, Ipsen va octroyer en 2010 une bourse de 75 000 euros pour soutenir les travaux de recherche post-doctorales d'un scientifique français. Le chercheur sélectionné pourra ainsi travailler pendant deux ans dans l'un des quatre laboratoires du Salk Institute, aux États-Unis, aux côtés de chercheurs reconnus au plan international.



Ipsen s'investit également auprès de la Fondation de la 2<sup>e</sup> chance, dont l'objectif est d'accompagner, grâce à un soutien humain et financier, les personnes en situation de grande précarité. Ipsen s'est impliqué dans cette mission à travers l'implantation d'un site relais à Dreux, afin d'être au plus près du terrain pour mieux soutenir et accompagner les lauréats du « coup de pouce » de la fondation.

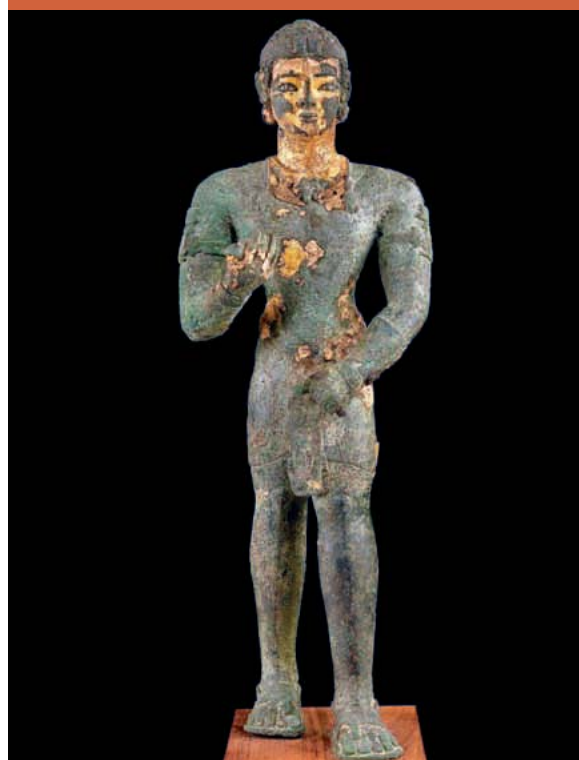
Au Mexique, Ipsen a créé la Fondation Candy, dont l'objectif est de venir en aide aux familles disposant de ressources limitées dont les enfants sont atteints d'infirmité motrice cérébrale. Depuis sa création en 2008, la Fondation Candy a ouvert trois centres qui ont accueilli près de 300 enfants atteints de cette infirmité.

### ASSOCIATIONS, FONDATIONS ET UNIVERSITÉS: DES PARTENARIATS VARIÉS

Ipsen est un interlocuteur privilégié de sociétés savantes, d'institutions sanitaires et médicales, ou d'associations de patients. Il collabore, par exemple, avec des associations de soutien aux patients atteints de cancer en Italie, ou avec des associations de soutien et d'accompagnement aux patients souffrant d'acromégalie en Corée du Sud. Au Royaume-Uni, l'Ipsen Fund œuvre en faveur de l'accompagnement des enfants malades. Par ailleurs, le Groupe soutient l'Australian Pituitary Foundation, qui publie des revues visant à informer et à éduquer les patients depuis 2006. Le Groupe tient également à collaborer avec les sociétés savantes et les institutions sanitaires, afin de soutenir des programmes de recherche et la formation des personnels de santé. De nombreuses initiatives sont ainsi menées à travers le monde avec des groupes universitaires ou académiques, des centres médicaux ou le milieu associatif. Par ailleurs, dans le cadre d'un partenariat avec la Chaire Santé de Sciences Po Paris, le Groupe s'intéresse de près à la diversification des cursus de formation, au développement de la formation continue et à la stimulation de la recherche dans les sciences de la vie.

### IPSEN ET LE MUSÉE DU LOUVRE MÉROÉ, UN EMPIRE SUR LE NIL

Engagé de longue date dans le domaine du mécénat culturel, Ipsen a renouvelé son soutien au musée du Louvre. En effet, après avoir participé, en 2007, à l'acquisition d'un papyrus médical égyptien du Nouvel Empire déclaré « trésor national », Ipsen apporte son concours à l'exposition *Méroé, un empire sur le Nil*. L'exposition, qui se déroule du 26 mars au 6 septembre 2010, est la première consacrée à Méroé. Deux cents œuvres illustrent la majesté de cette civilisation antique où se mêlent influences africaines, égyptiennes et gréco-romaines.



# Environnement, hygiène et sécurité

La santé est la vocation même d'Ipsen. Ses activités l'amènent donc, tout naturellement, à mettre en place un niveau de sécurité optimal dans la réalisation de sa mission, et à établir une stratégie de développement respectueuse de l'environnement. Cet engagement est formalisé dans une démarche environnement, hygiène, sécurité (EHS) globale.

Un plan EHS à cinq ans a été initié en 2008 sur l'ensemble des sites du groupe Ipsen.

La première étape consiste en la mise en place d'un système de management selon les normes internationales, ainsi que l'identification et la catégorisation des risques chimiques potentiels pour l'ensemble des produits issus de la Recherche et Développement d'Ipsen.

La deuxième étape consiste à intégrer la politique EHS dans l'ensemble des activités, y compris les opérations et les bureaux des différents pays. À ce titre, en 2009, le Groupe a initié la prise en compte des enjeux EHS avec des projets d'éco-conception et de chimie verte, et a intégré des critères EHS dans les stratégies d'achat.

La troisième étape intervient selon trois axes prioritaires : la réduction de la dépendance aux équipements de protection individuelle pour privilégier la protection

collective, la réduction significative de l'empreinte environnementale, et la mise en place d'actions EHS visibles.

Ainsi, alors que la croissance totale des ventes du Groupe atteint 6,4 % en 2009, la consommation énergétique (électricité, gaz, fuel) attribuée aux sites de fabrication du Groupe subit une hausse relative de 1 %. Autre traduction des efforts entrepris en matière environnementale : la proportion de déchets recyclés atteint 83,6 % en 2009.

Afin d'assurer la santé et la sécurité de ses collaborateurs, chaque site a déployé un programme de formation en fonction des risques et impacts qui leur sont propres. Les collaborateurs sont ainsi formés aux risques inhérents à leur poste de travail et aux impacts environnementaux associés à leurs activités. Ceci leur permet d'avoir une attitude responsable dans leur activité quotidienne.

## CHIMIE VERTE

Une réflexion sur l'utilisation de produits plus respectueux de l'environnement a été initiée au cours de l'année 2009, et plusieurs projets ont été menés en ce sens, notamment :

- à Cork, un projet de réduction de l'utilisation de l'éthanol a permis de réduire la consommation de ce solvant de 37,9 tonnes ;
- sur le site de Dublin, trois actions phare ont été mises en œuvre afin de réduire l'utilisation des solvants et des substances dangereuses ;

- à Wrexham, un principe de substitution qui utilise des substances moins dangereuses a été mis en place.

Un programme de régénération des solvants participe également à cette démarche. En 2009, sur les plus de 19 000 tonnes de solvants utilisés par l'ensemble des sites du Groupe, 93 % ont été régénérés.



*Le siège social du Groupe à Boulogne-Billancourt bénéficie du label HQE (Haute qualité environnementale).*



## CERTIFICATION

Le Groupe poursuit une politique volontaire de mise en place de systèmes de management conformes à la norme santé-sécurité au travail OHSAS 18001, et à la norme environnementale ISO 14001. En 2009, un audit a maintenu la certification ISO 14001, obtenue en 2004, pour le site de l'Isle-sur-la-Sorgue (France). Le site de Wrexham (Royaume-Uni) a obtenu des autorités environnementales locales la reconduction en 2008 et 2009 de la certification « *Green Dragon* », attestant du succès de sa démarche.

De plus, le site irlandais de Cork, certifié ISO 14001 depuis 2008, se prépare à la certification OHSAS 18001. Les sites de fabrication de Signes (France) et de Tianjin (Chine) sont aussi engagés dans une démarche de certification ISO 14001.

## BILAN CARBONE

En 2009, en France, le Groupe s'est associé au Leem (Les Entreprises du Médicament) pour initier une démarche de quantification de ses émissions de gaz à effet de serre par une méthode commune et cohérente. Le site de production de Signes et les centres de recherche et de développement de Dreux et des Ulis ont engagé le processus d'évaluation de leurs émissions de CO<sub>2</sub>.

# La Fondation Ipsen

Créée en 1983 sous l'égide de la Fondation de France, la Fondation Ipsen a pour vocation de contribuer au développement et à la diffusion de connaissances scientifiques.

## PUBLICATIONS INTERNATIONALES

La Fondation Ipsen publie des ouvrages de synthèse à la suite des colloques, diffusés par des éditeurs internationaux dans le cadre de différentes collections éditées en langue anglaise :

- *Research and perspectives in Alzheimer's disease* ;
- *Research and perspectives in neurosciences* ;
- *Research and perspectives in longevity* ;
- *Research and perspectives in endocrinology* ;
- Collection « OMS/Fondation Ipsen » ;
- Collection « Esprit et Cerveau ».

Elle publie également les comptes rendus des colloques Médecine et Recherche consacrés au cancer.

En outre, la Fondation Ipsen édite, depuis 1986 (202 numéros parus), un périodique consacré à la maladie d'Alzheimer, *Alzheimer actualités*.

Inscrite dans la durée, l'action de la Fondation Ipsen vise à favoriser les interactions entre chercheurs et cliniciens, échanges indispensables en raison de l'extrême spécialisation de ces professions. L'ambition de la Fondation Ipsen n'est pas de proposer des connaissances définitives, mais d'initier une réflexion sur les grands enjeux scientifiques des années à venir.

À chacune de ses actions, la Fondation Ipsen associe des partenaires du monde universitaire et scientifique internationaux, pour exposer, en toute indépendance, les grandes problématiques sur lesquelles elle a choisi de se pencher, et faire le point sur l'état des connaissances actuelles.

## COLLOQUES MÉDECINE ET RECHERCHE

La Fondation Ipsen réunit d'éminents experts dans le cadre des Colloques Médecine et Recherche.

Ces réunions internationales annuelles sont consacrées aux thèmes émergents de la médecine et de la biologie dans plusieurs domaines :

- **la maladie d'Alzheimer** – depuis 1987, ce thème a fait l'objet de 24 colloques. Le dernier a eu lieu à Paris le 6 avril 2009 sur le thème *Diabète, insuline et maladie d'Alzheimer* ;
- **les neurosciences** – initiée en 1990, cette série de colloques permet de cerner les grands thèmes émergents de ce domaine, qu'il s'agisse de biologie moléculaire ou de sciences cognitives. Le 17<sup>e</sup> colloque de cette série s'est tenu à Paris (France), le 20 avril 2009, avec pour titre *Macro-rôles pour microARNs dans la vie et la mort des cellules* ;
- **l'endocrinologie** – cette série, lancée en 2002, a pour objet l'étude des interactions endocriniennes et leurs implications dans le fonctionnement de l'organisme. Le 9<sup>e</sup> colloque de cette série a eu lieu le 4 décembre 2009, sur le thème des adipocytes ;
- **le cancer** – cette importante série initiée en 2005 réunit chaque année les plus grands spécialistes mondiaux travaillant dans des domaines aussi variés que l'inflammation, les métastases, le métabolisme, les cibles moléculaires de la thérapie et les cellules souches ;





Remise du Prix Longévité 2009 à Jacques Vallin



Une réunion organisée par Cell Press, le Massachusetts General Hospital et la Fondation Ipsen sur le thème de "L'équilibre en biologie" a réuni une soixantaine de scientifiques à Buenos Aires en octobre 2009.

- **l'arbre vasculaire** – (2004-2008). Cette série a exploré les différentes étapes qui conduisent au développement du système vasculaire, à sa croissance harmonieuse avec les autres organes, à sa physiologie, à sa dégénérescence, à sa mort et à ses possibilités de régénération ainsi qu'aux relations entre le métabolisme de l'oxygène et les vaisseaux.

## DES PARTENARIATS PRESTIGIEUX

La Fondation Ipsen a noué des partenariats avec des institutions ou des organisations internationales, permettant de rassembler des experts de diverses disciplines, dont l'Organisation mondiale de la santé (OMS), la Fondation nationale de gérontologie (FNG) et l'université Harvard.

Trois collaborations ont été initiées en 2007, avec :

- **le Salk Institute et la revue Nature** – ce partenariat prend la forme d'une série de réunions annuelles consacrées à la complexité biologique. En janvier 2009, la réunion « Processus du vieillissement » avait pour but le décodage des mécanismes impliqués dans la sénescence, ainsi que les premiers signes de maladies et de perturbations ;
- **Cell Press et le Massachusetts General Hospital** – série : *Exciting Biologies*. La troisième réunion de cette série a eu lieu à Buenos Aires (Argentine), en octobre 2009, et portait sur « l'équilibre en biologie » ;
- la revue **Nature** – avec quatre réunions annuelles « Émergence & Convergence » qui abordent des sujets tels que les petits ARN dans le développement, immunologie et cancer, évolution du génome et variation structurale, épigénétique et comportement, la sclérose

en plaques, forme et polarité cellulaires, dysfonctionnement des mitochondries dans les maladies neurologiques, et dynamique épigénétique du système immunitaire.

## DES PRIX POUR ENCOURAGER LA RECHERCHE

La Fondation Ipsen récompense les scientifiques ayant mené des travaux de premier plan :

- **les neurosciences** – le 20<sup>e</sup> prix Plasticité Neuronale a été attribué, en 2009, par un jury international présidé par le Pr Wolf Singer (Max Planck Institute, Francfort, Allemagne), à Alim-Louis Benabid (CEA Minatec LETI, Grenoble, France), Apostolos P. Georgopoulos (University of Minnesota, Minneapolis, États-Unis) et Miguel A. L. Nicolelis (Duke University, Durham, États-Unis), pour leurs travaux sur les interactions cerveau-machine ;
- **la longévité** – en 2009, le prix a été décerné au Dr Jacques Vallin (Institut national d'études démographiques, Paris, France) pour son étude internationale de la longévité en relation avec la transition sanitaire ;
- **la neuropsychologie** – le prix Jean-Louis Signoret a été attribué, en 2009, au Dr Pierre Maquet (Centre de Recherches du Cyclotron, Liège, Belgique), pour ses travaux de recherche sur le thème « sommeil et cognition » ;
- **l'endocrinologie** – le jury international, présidé par Iain Robinson (Institut national pour la recherche médicale, Londres, Royaume-Uni), a sélectionné, en 2009, le Pr Gilbert Vassart (hôpital Erasme, Bruxelles, Belgique) pour sa contribution à la compréhension des maladies en endocrinologie moléculaire et en médecine translationnelle.





## Informations financières

# Des performances solides

En 2009, le groupe Ipsen a, de nouveau, démontré sa capacité à atteindre ses objectifs et à maintenir une croissance supérieure à celle de son secteur. Dans un environnement économique dégradé, ces performances solides témoignent de la pertinence des produits Ipsen, des efforts de recherche du Groupe et de l'engagement de ses collaborateurs.

# Ipsen en Bourse

## INFORMATIONS SUR LE TITRE

<b>Cotation:</b>	compartiment A du marché Eurolist by Euronext™
<b>Code ISIN:</b>	FR 0010259150
<b>Symbole:</b>	IPN
<b>Dénomination FTSE:</b>	486 - pharmacie
<b>Secteur d'activité ICB:</b>	4577 - pharmacie
<b>Valeur nominale:</b>	1 euro

## CALENDRIER FINANCIER<sup>(1)</sup>

<b>28 mai:</b>	Assemblée générale des actionnaires
<b>4 juin:</b>	Paiement du dividende 2009 <sup>(2)</sup>
<b>31 août:</b>	Chiffre d'affaires et résultats du 1 <sup>er</sup> semestre 2010
<b>28 octobre:</b>	Chiffre d'affaires des 9 premiers mois 2010

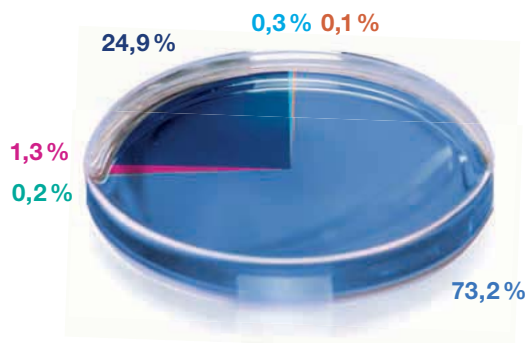
*(1) Ce calendrier est indicatif et le Groupe se réserve le droit de modifier les dates mentionnées ci-dessus s'il le jugeait nécessaire.  
(2) Soumis à l'approbation de l'Assemblée générale des actionnaires du 28 mai 2010.*

## ÉVOLUTION DU COURS DE BOURSE DE L'ACTION IPSEN ENTRE LE 1<sup>ER</sup> JANVIER 2009 ET LE 26 FÉVRIER 2010

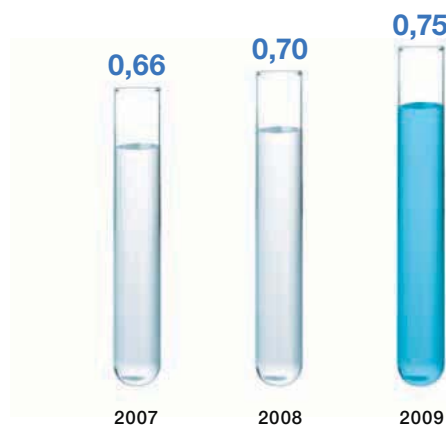
Cours de l'action moyen	33,51
Plus haut	41,72
Plus bas	24,86
Variation en % (entre le cours le plus haut et le cours au 1 <sup>er</sup> janvier 2009)	45 %
Nombre moyen d'actions négociées par jour	112 719

## RÉPARTITION DU CAPITAL (AU 31 DÉCEMBRE 2009)

Administrateurs: 0,1%  
Mayroy : 73,2%  
FCPE: 0,2%  
Actions propres: 1,3%  
Public: 24,9%  
Autres nominatifs : 0,3%



## DIVIDENDE PAR ACTION AU TITRE DES TROIS DERNIERS EXERCICES

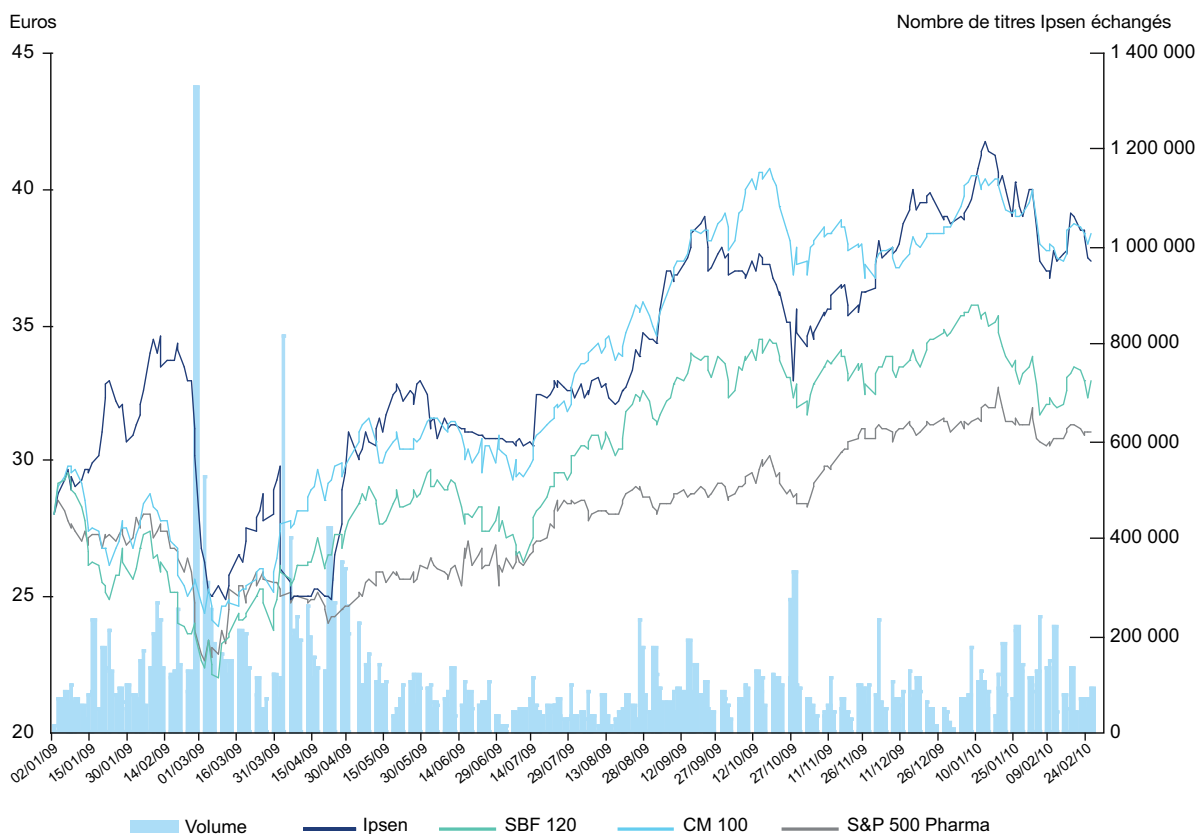


Le Conseil d'administration du Groupe a proposé à l'Assemblée générale, qui se réunira le 28 mai 2010, un dividende de 0,75 euro par action au titre de l'exercice 2009, en hausse de 7,1 % d'un exercice sur l'autre, représentant un taux de distribution d'environ 40 % du résultat consolidé.



### COMPARAISON DE L'ÉVOLUTION DU COURS DE L'ACTION IPSEN AVEC CELLE DES PRINCIPAUX INDICES BOURSIERS DU 1<sup>er</sup> JANVIER 2009 AU 26 FÉVRIER 2010

(SOURCE: REUTERS, rebasé sur le cours de l'action au 1<sup>er</sup> janvier 2009)



## COMPTE DE RÉSULTAT CONSOLIDÉ

<i>(en milliers d'euros)</i>	31 décembre 2009	31 décembre 2008 <sup>(1)</sup>	31 décembre 2007 <sup>(3)</sup>
Chiffre d'affaires	1 032 807	971 022	920 475
Autres produits de l'activité	79 576	67 090	73 282
<b>Produits des activités ordinaires</b>	<b>1 112 383</b>	<b>1 038 112</b>	<b>993 757</b>
Coût de revient des ventes	(237 807)	(220 113)	(198 987)
Frais de recherche et de développement	(197 293)	(182 843)	(184 650)
Frais commerciaux	(396 144)	(354 969)	(319 944)
Frais généraux et administratifs	(88 461)	(85 812)	(80 326)
Autres produits et charges opérationnels	(9 683)	(8 257)	368
Amortissements des immobilisations incorporelles <sup>(2)</sup>	(10 525)	(4 321)	(1 338)
Coûts liés à des restructurations	-	(2 620)	8
Pertes de valeur	-	-	-
<b>Résultat opérationnel</b>	<b>172 470</b>	<b>179 177</b>	<b>208 888</b>
Produits de trésorerie et d'équivalents de trésorerie	2 703	21 425	11 541
Coût de l'endettement financier brut	(4 399)	(4 348)	(1 950)
<b>Coût de l'endettement financier net</b>	<b>(1 696)</b>	<b>17 077</b>	<b>9 591</b>
Autres produits et charges financiers	(3 468)	(5 335)	(2 855)
Impôts sur le résultat	(10 593)	(32 832)	(54 478)
Quote-part dans le résultat des entreprises associées	-	(10 847)	(8 764)
<b>Résultat des activités poursuivies</b>	<b>156 713</b>	<b>147 240</b>	<b>152 382</b>
Résultat des activités abandonnées	453	(172)	(1 313)
<b>Résultat consolidé</b>	<b>157 166</b>	<b>147 068</b>	<b>151 069</b>
- dont part attribuable aux actionnaires d'Ipsen	156 584	146 563	150 611
- dont part revenant aux intérêts minoritaires	582	505	458
Résultat de base par action des activités poursuivies <i>(en euros)</i>	1,85	1,75	1,81
Résultat dilué par action des activités poursuivies <i>(en euros)</i>	1,85	1,75	1,81
Résultat de base par action des activités abandonnées <i>(en euros)</i>	0,01	0,00	(0,02)
Résultat dilué par action des activités abandonnées <i>(en euros)</i>	0,01	0,00	(0,02)
Résultat de base par action <i>(en euros)</i>	1,86	1,75	1,80
Résultat dilué par action <i>(en euros)</i>	1,86	1,74	1,79

(1) L'information présentée au 31 décembre 2008 ci-dessus est retraitée à la suite de l'achèvement de la comptabilisation des regroupements d'entreprises liés à l'acquisition de Vernalis, Inc. et à la prise de contrôle de Tercica, Inc.

(2) Hors logiciels.

(3) Le compte de résultat consolidé présenté au titre de l'exercice 2007 diffère de celui publié, le Groupe ayant isolé les amortissements des immobilisations incorporelles hors logiciels sur une ligne distincte à compter de 2009.

## BILAN CONSOLIDÉ - AVANT AFFECTATION DU RÉSULTAT

(en milliers d'euros)	31 décembre 2009	31 décembre 2008 <sup>(1)</sup>	31 décembre 2007 <sup>(2)</sup>
<b>ACTIF</b>			
Goodwill	290 236	290 816	189 013
Autres immobilisations incorporelles	236 967	232 935	89 169
Immobilisations corporelles	251 778	237 860	221 891
Titres de participation	3 410	2 650	1 457
Participations dans des entreprises associées	-	-	40 948
Actifs financiers non courants	3 384	3 810	25 883
Autres actifs non courants	17 778	8 039	55 632
Actifs d'impôts différés	120 953	98 343	61 393
<b>Total des actifs non courants</b>	<b>924 506</b>	<b>874 454</b>	<b>685 386</b>
Stocks	102 970	115 782	87 111
Clients et comptes rattachés	223 105	217 845	216 214
Actifs d'impôts exigibles	55 966	49 509	26 569
Autres actifs courants	50 575	63 383	53 753
Actifs financiers courants	1 162	2 528	96
Titres de placement de trésorerie	-	-	6 000
Trésorerie et équivalents de trésorerie	218 584	239 584	247 068
<b>Total des actifs courants</b>	<b>652 362</b>	<b>688 631</b>	<b>636 811</b>
Actifs destinés à être cédés	-	1 333	725
<b>TOTAL DE L'ACTIF</b>	<b>1 576 868</b>	<b>1 564 418</b>	<b>1 322 922</b>
<b>PASSIF</b>			
Capital social	84 128	84 060	84 044
Primes et réserves consolidées	784 449	698 976	582 557
Résultat de l'exercice	156 584	146 563	150 611
Écarts de conversion	(42 537)	(44 567)	(17 350)
Capitaux propres – attribuables aux actionnaires d'Ipsen	982 624	885 032	799 862
Part revenant aux intérêts minoritaires	1 724	1 580	1 247
<b>Total des capitaux propres</b>	<b>984 348</b>	<b>886 612</b>	<b>801 109</b>
Provisions pour engagements envers les salariés	13 989	11 530	10 038
Provisions	37 425	34 739	14 981
Emprunts bancaires	-	148 941	4 379
Autres passifs financiers	12 190	13 803	16 449
Passifs d'impôts différés	7 093	5 296	3 932
Autres passifs non courants	211 771	142 560	192 043
<b>Total des passifs non courants</b>	<b>282 468</b>	<b>356 870</b>	<b>241 822</b>
Provisions	2 621	8 952	6 598
Emprunts bancaires	4 000	4 000	5 375
Passifs financiers	4 188	4 346	3 831
Fournisseurs et comptes rattachés	122 647	103 835	104 181
Passifs d'impôts exigibles	4 030	36 315	12 327
Autres passifs courants	157 338	156 345	136 234
Concours bancaires	13 183	2 259	6 161
<b>Total des passifs courants</b>	<b>308 007</b>	<b>316 052</b>	<b>274 707</b>
Passifs relatifs aux actifs destinés à être cédés	2 045	4 884	5 284
<b>TOTAL DU PASSIF</b>	<b>1 576 868</b>	<b>1 564 418</b>	<b>1 322 922</b>

(1) L'information présentée au 31 décembre 2008 ci-dessus est retraitée à la suite de l'achèvement de la comptabilisation des regroupements d'entreprises liés à l'acquisition de Vernalis, Inc. et à la prise de contrôle de Tercica, Inc.

(2) Le compte de résultat consolidé présenté au titre de l'exercice 2007 diffère de celui publié, le Groupe ayant isolé les amortissements des immobilisations incorporelles hors logiciels sur une ligne distincte à compter de 2009.

# TABLEAU DES FLUX DE TRÉSORERIE CONSOLIDÉS

<i>(en milliers d'euros)</i>	31 décembre 2009	31 décembre 2008 <sup>(1)</sup>	31 décembre 2007
<b>RÉSULTAT CONSOLIDÉ</b>	<b>157 166</b>	<b>147 068</b>	<b>151 069</b>
Résultat des activités abandonnées	(453)	172	1 313
Quote-part du résultat des entreprises associées	-	10 847	8 764
<b>Résultat des activités poursuivies avant quote-part des entreprises associées</b>	<b>156 713</b>	<b>158 087</b>	<b>161 146</b>
<b>Charges et produits sans incidence sur la trésorerie ou non liés à l'activité:</b>			
- Amortissements, provisions et pertes de valeur	44 935	51 514	41 226
- Variation de la juste valeur des instruments financiers dérivés	(1 429)	5 829	(1 929)
- Résultat des cessions d'actifs immobilisés	3 712	(24 744)	(252)
- Quote-part des subventions virée au résultat	(93)	(94)	(97)
- Écarts de conversion	379	(17)	3 905
- Variation des impôts différés	(20 724)	460	394
- Charges liées aux paiements sur base d'actions	8 016	6 585	7 562
- Boni / mali sur cessions d'actions propres	528	(724)	545
- Autres éléments sans incidence sur la trésorerie	704	(605)	1 754
<b>Marge brute d'autofinancement avant variation du besoin en fonds de roulement</b>	<b>192 741</b>	<b>196 291</b>	<b>214 254</b>
- (Augmentation) / diminution des stocks	12 232	(12 353)	(9 026)
- (Augmentation) / diminution des créances clients et comptes rattachés	(3 539)	(4 294)	(25 395)
- Augmentation / (diminution) des dettes fournisseurs et comptes rattachés	18 390	1 176	5 087
- Variation nette de la dette d'impôts sur les résultats	(38 487)	(1 261)	(38 456)
- Variation nette des autres actifs et passifs liés à l'activité	76 286	24 119	29 506
<b>Variation du besoin en fonds de roulement lié à l'activité</b>	<b>64 882</b>	<b>7 387</b>	<b>(38 284)</b>
<b>FLUX NET DE TRÉSORERIE LIÉ À L'ACTIVITÉ</b>	<b>257 623</b>	<b>203 678</b>	<b>175 970</b>
Acquisitions d'immobilisations corporelles	(40 319)	(61 447)	(58 672)
Acquisitions d'immobilisations incorporelles	(24 744)	(33 762)	(26 483)
Produits des cessions d'actifs corporels et incorporels	1 729	27 272	1 160
Acquisitions de titres de participation non consolidés	(420)	(3 224)	(698)
Acquisitions de participations dans des entreprises associées	-	-	(2 129)
Souscriptions d'obligations convertibles	(2 000)	-	(44 386)
Produits de cession de titres	-	1 410	-
Versements aux actifs de régimes	(2 235)	(1 904)	(5 026)
Incidence des variations du périmètre	-	(214 939)	8
Variation des titres de placement de trésorerie	-	6 000	(6 000)
Avances sur autres titres immobilisés	(6 770)	-	-
Flux d'investissement – Divers	(2 476)	1 265	(944)
Dépôts versés	1 473	(1 012)	(4 601)
Variation du besoin en fonds de roulement lié aux opérations d'investissement	4 426	(5 145)	7 493
<b>FLUX NET DE TRÉSORERIE LIÉ AUX OPÉRATIONS D'INVESTISSEMENT</b>	<b>(71 336)</b>	<b>(285 486)</b>	<b>(140 278)</b>
Émission d'emprunts à long terme	-	148 941	1 900
Remboursement d'emprunts à long terme	(151 340)	(6 521)	(2 170)
Variation nette des crédits à court terme	-	(1 375)	(1 584)
Augmentation de capital d'Ipsen	1 056	-	-
Titres d'autocontrôle	(5 118)	(9 284)	(24 758)
Dividendes versés par Ipsen	(58 033)	(55 027)	(50 389)
Dividendes versés par les filiales aux actionnaires minoritaires	(391)	(215)	(631)
Dépôts reçus	1	174	-
Variation du besoin en fonds de roulement lié aux opérations de financement	(943)	2 264	814
<b>FLUX NET DE TRÉSORERIE LIÉ AUX OPÉRATIONS DE FINANCEMENT</b>	<b>(214 768)</b>	<b>78 957</b>	<b>(76 818)</b>
Impact activités destinées à être cédées / abandonnées	(1 010)	732	1 285
<b>VARIATION DE LA TRÉSORERIE</b>	<b>(29 491)</b>	<b>(2 118)</b>	<b>(39 841)</b>
<b>Trésorerie à l'ouverture</b>	<b>237 325</b>	<b>240 907</b>	<b>283 743</b>
Incidence des variations du cours des devises	(2 433)	(1 464)	(2 995)
<b>Trésorerie à la clôture</b>	<b>205 401</b>	<b>237 325</b>	<b>240 907</b>

(1) L'information présentée au 31 décembre 2008 ci-dessus est retraitée à la suite de l'achèvement de la comptabilisation des regroupements d'entreprises liés à l'acquisition de Vernalis, Inc. et à la prise de contrôle de Tercica, Inc.



Merci à tous les salariés d'Ipsen qui ont prêté leur concours aux reportages photo.

Tous les noms de produits cités dans le présent document sont donnés en licence à Ipsen ou enregistrés à titre de marque par Ipsen ou ses partenaires dans plusieurs pays du monde.

Conception et rédaction : Ipsen, Direction des Affaires publiques et de la Communication.

Création et réalisation : **eurokapi**  
COMPTI

Crédits photo : couverture Ligaris – Howard Kingsnorth/Corbis ; Ryan Anson/AFP ;  
Jin Liu/AFP ; Magnum/Paolo Pellegrin ; John Mottern/AFP ; musée du Louvre ;  
Philippe Pérez Castaño ; Andrew Yates/AFP.

Achévé de rédiger le 31 mars 2010. RCS Nanterre 419 838 529.

\* Innover pour mieux soigner.



[www.ipsen.com](http://www.ipsen.com)

65, quai Georges Gorse - 92100 Boulogne-Billancourt